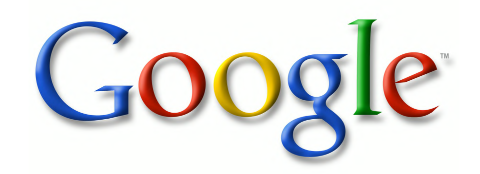
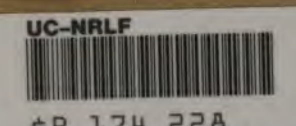
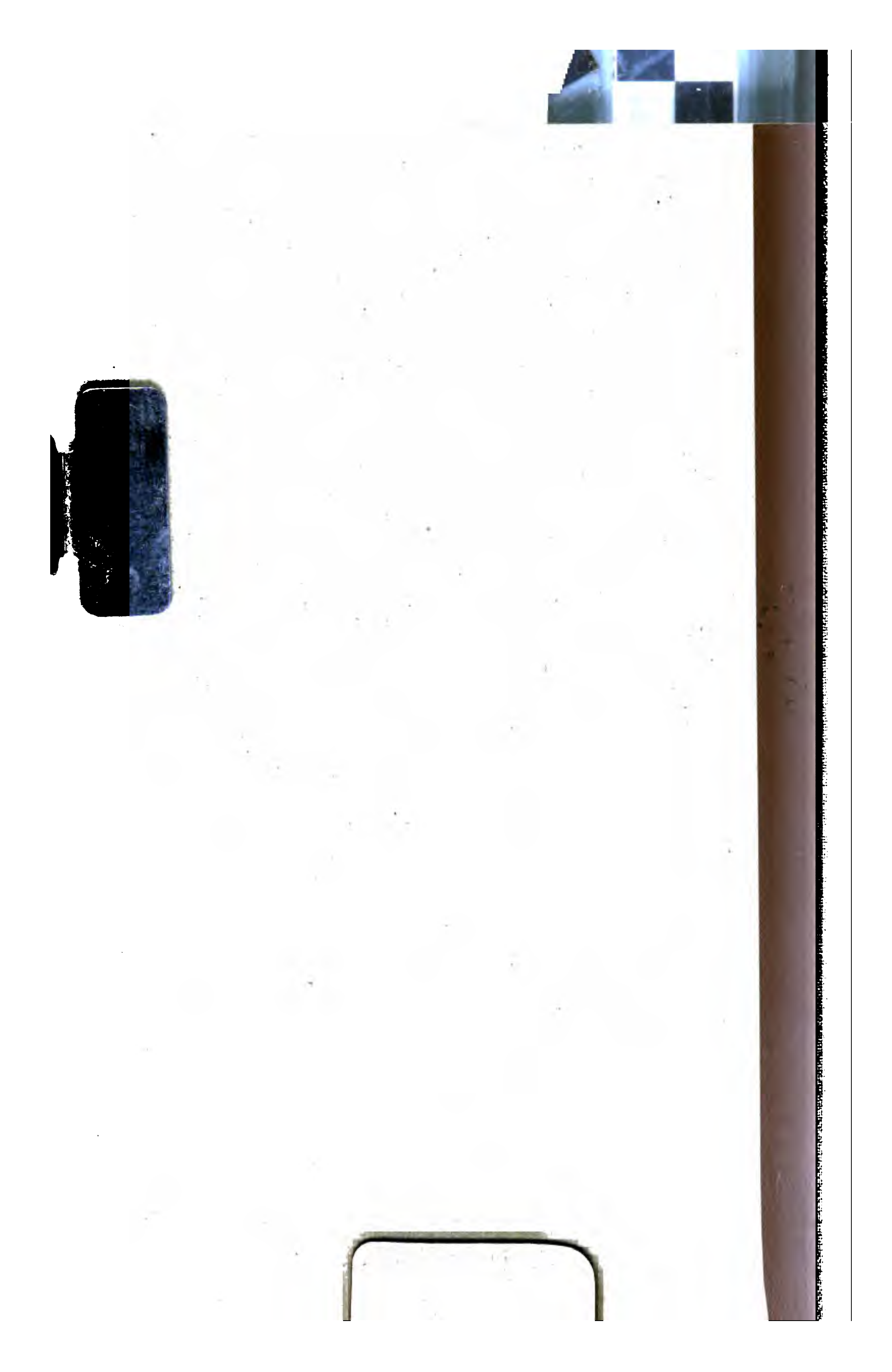



K-RB
145
F2

UC-NRLF
$B 174 228



Farbenanalytische Untersuchungen

zur

Histologie und Klinik des Blutes.

Gesammelte Mittheilungen

herausgegeben

von

Dr. P. Ehrlich,

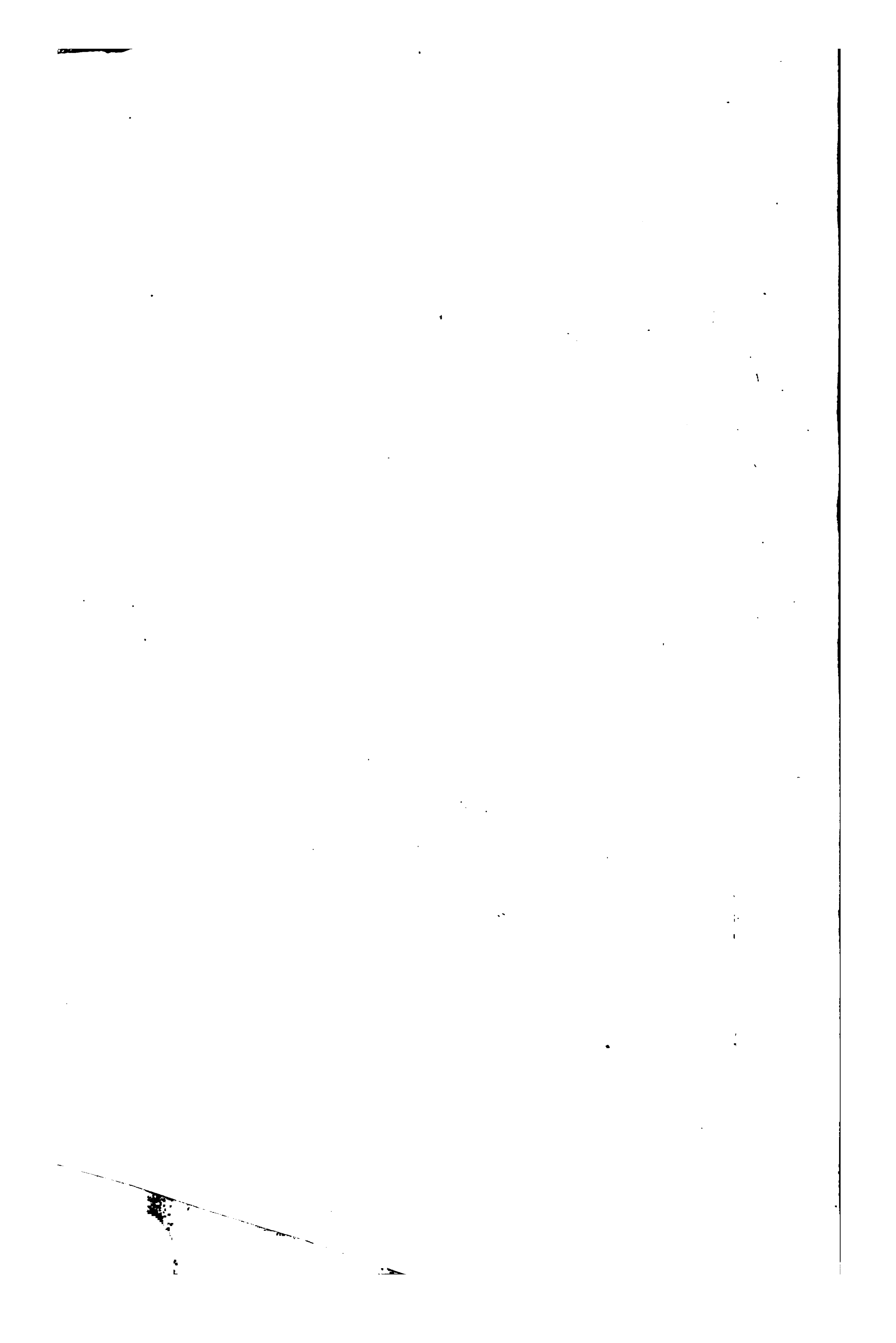
a. o. Professor an der Königlichen Universität in Berlin.

Erster Theil.

Berlin 1891.

Verlag von August Hirschwald.

NW. Unter den Linden 68.



Vorwort.

Bis in die jüngsten Zeiten ist von verschiedenen Autoren darüber Klage geführt worden, dass die von mir und meinen Mitarbeitern herrührenden Mittheilungen über Blutuntersuchung in grösseren Theilen schwer oder gar nicht zugänglich seien. Es dürfte daher einem Bedürfniss entsprechen, wenn ich die verschiedenen Arbeiten nunmehr gesammelt der Oeffentlichkeit übergebe.

Gerade in den letzten Jahren hat, wie zahlreiche Veröffentlichungen zeigen, die Untersuchung des Blutes sich mit Vorliebe in den Bahnen bewegt, die ich mir von Anfang an vorgezeichnet. Man hat sich überzeugt, dass die üblichen Bestimmungsmethoden, wie die Zählung der rothen, die Ermittelung des Verhältnisses von rothen und weissen Blutkörperchen etc., vielfach unzulänglich sind.

Viel feinerer Methoden bedarf es, wenn die Blutuntersuchung ihre höchste Aufgabe erfüllen soll, d. i. die Bestimmung der normalen und gestörten Function der einzelnen haematopoetischen Organe. Für diese und andere, noch weitergehende Zwecke musste entsprechend der Eigenart des Blutes eine be-

sondere Methodik erst geschaffen werden, die eine genaue Erforschung der einzelnen Elemente ermöglichte.

In diesem ersten Hefte habe ich zunächst meine eigenen Arbeiten und einige Dissertationen, die grösseres Interesse beanspruchen, zusammengestellt; im zweiten Theil sollen noch einige andere, zum Theil bisher nicht veröffentlichte Untersuchungen aus meinem Laboratorium Platz finden, an erster Stelle die Arbeit von Herrn Professor Kurloff über die Function der Milz.

Inhalt.

I.

Beiträge zur Kenntniss der granulirten Zellen etc.

Von

Dr. Ehrlich.

(Verhandlungen der physiologischen Gesellschaft zu Berlin, 1878—79. No. 8.)

Vor mehreren Jahren hat Waldeyer (Archiv für mikrosk. Anatomie, XI) nachgewiesen, dass an den verschiedensten Stellen des lockeren Bindegewebes grosse, rundliche, grobgranulirte Zellen vorkommen. Waldeyer betont, dass diese Zellen in ihrem Habitus den Bildungszellen des embryonalen Körpers, den Zellen der Zwischensubstanz des Hodens, denjenigen der Steissdrüse, der Nebenniere, des Corpus luteum, endlich auch den Deciduazellen der Placenta ausserordentlich ähnlich sehen und glaubt deshalb die von ihm vereinzelt aufgefundenen Zellelemente als die versprengten Glieder einer grossen, morphologisch zusammengehörigen Gruppe auffassen zu müssen, für die er den Namen der Embryonal- oder Plasmazellen vorschlägt. Dem Umstande, dass die Plasmazellen in inniger Beziehung zu dem Gefässsystem stehen, wird W. durch die Bezeichnung „perivasculäres Zellgewebe" gerecht. Schliesslich hebt er noch hervor, dass diese Zellen eine ausserordentliche Neigung zeigen Fett aufzunehmen und dass sie möglicherweise zum Theil in Fettzellen übergehen.

Kurze Zeit darauf wies der Vortragende nach (Archiv für mikrosk. Anatomie XIII), dass gewisse Bindegewebzellen ein höchst auffälliges Verhalten gegen viele Anilinfarbstoffe zeigen. Er ermittelte ferner, dass den so darstellbaren Elementen — die er in Folgendem als granulirte Zellen bezeichnen wird — eine weite Verbreitung in der Reihe der Wirbelthiere zukäme. In Rücksicht darauf, dass sämmtliche im Interstitialgewebe solitär vorkommende

Formen der W.'schen Plasmazellengruppe sich ebenso wie die granulirten Zellen färbten, hatte der Vortragende damals beide Zellformen identificirt und demnach die Anilinfärbung als Reagens auf Plasmazellen aufgefasst.

Allerdings hatte er schon damals darauf aufmerksam gemacht, dass einerseits die Mehrzahl der von ihm nachgewiesenen Elemente protoplasmaarm war und demnach der rein morphologischen Definition Waldeyer's nicht entsprach und dass andererseits mehrere von W. als Plasmazellen aufgefasste Elemente sich gegen Anilin indifferent verhielten. Diese Erfahrungen forderten dringend auf, systematisch die gesammte W.'sche Plasmazellengruppe auf ihr Verhalten gegen Anilinfarben zu untersuchen.

Zum Nachweis der granulirten Zellen sind alle basischen Anilinfarbstoffe, die auch in ihrem übrigen tinctorialen Verhalten die auffälligste Uebereinstimmung unter einander zeigen, geeignet. Vortheilhaft ist es, die violetten und rothen Farbstoffe zu wählen, da diese die granulirten Zellen metachromatisch, d. h. in einer von dem angewandten Farbentone abweichenden Nüance färben. Die Methode der Darstellung der granulirten Zellen weicht nur in einigen nebensächlichen Punkten von der früher*) angegebenen ab.

An regelrecht hergestellten Präparaten sind nur die granulirten Zellen intensiv tingirt und zwar in der schon früher*) vom Vortragenden beschriebenen Weise. Nicht gerade häufig findet man neben der körnigen Färbung des Protoplasma auch den Zellkern diffus und in dem charakteristischen Farbenton tingirt. Mehrfach hat der Vortragende constatirt, dass alle granulirten Zellen eines Organes das eben beschriebene, auf Entwickelungszustände hindeutende Verhalten zeigten.

Die bei der Färbung dieser Zellen auftretenden Erscheinungen erklären sich ungezwungen durch die Annahme, dass in den Körnungen ein specifischer, in Alkohol unlöslicher, in starker Essigsäure löslicher Körper vorhanden sei, der durch seine Verwandtschaft zu den basischen Anilinfarben ausgezeichnet und mit diesen eine den Doppelverbindungen analoge Vereinigung eingehe. Besonders beweisend für diese Auffassung ist die Thatsache, dass unter dem Einfluss starker Essigsäure auf solche normal gefärbte Zellen sich eine schöne, in der specifischen Farbennüance erfolgende, diffuse

---

*) A. a. O.

Kernfärbung zeigt, während die Granula mehr oder weniger entfärbt werden. Diese Erscheinung, die an die durch Essigsäure erfolgende Kernfärbung der rothen Blutkörperchen des Frosches erinnert, wäre dann so zu erklären, dass die in den Granulis enthaltene Verbindung sich in der Essigsäure löst und dann in derselben Weise, wie das Hämoglobin, in den Kern hineindiffundirt.

Der Vortragende hat nach dieser Methode zunächst die Organe untersucht, welche nach Waldeyer reichlich oder ausschliesslich Plasmazellen enthalten sollten. Es zeigte sich, dass weder die interstitiellen Hodenzellen, noch die adventitiellen Beläge der Hirngefässe, noch die Zellen der anderen von ihm erwähnten Organe die für die granulirten Zellen charakteristische Reactionsfärbung erkennen liessen. Es konnte sogar die interessante Thatsache constatirt werden, dass in dem Hodenparenchym sämmtlicher untersuchter Thiere granulirte Zellen vollkommen mangelten, während sie in der Albuginea öfters reichlich vorhanden waren. Auch in der Nebenniere waren granulirte Zellen nur in dem Gewebe der Bindegewebskapsel nachzuweisen. Es ergiebt sich hieraus, dass die Zellen sämmtlicher von Waldeyer angeführten Organe nicht mit den granulirten Zellen identisch sind, und dass beide, wie aus dem Verhalten des Hodens und der Nebenniere hervorgeht, sogar zu einander in einem Exclusionsverhältniss stehen.

Ebenso negativ fielen die an Embryonen angestellten Untersuchungen aus, indem sich bei diesen granulirte Zellen erst in den späteren Perioden der Entwicklung und auch dann nur in geringer Anzahl und auf das relativ ausgebildete Bindegewebe beschränkt, nachweisen liessen. Fetttröpfchen hat der Vortragende in den granulirten Zellen niemals nachweisen können.

Ebensowenig gestattet die Vertheilung der granulirten Zellen sie als zu einem perivasculären Zellgewebe zugehörig zu erachten. Es ist allerdings festgestellt, dass sie sich im lockeren Bindegewebe häufig an den Verlauf der Blutgefässe anschliessen, jedoch ist dies nicht das einzige Vertheilungsprincip. So kann man finden, dass an manchen Schleimhäuten granulirte Zellen nur in dem subepithelialen Bindegewebe vorkommen, oder dass in gewissen Drüsen nur die Ausführungsgänge von granulirten Zellen umringt sind. Es scheint demnach, dass diese Zellen die Neigung haben, sich besonders an den Stellen zu localisiren, an denen das Bindegewebe sich gegen irgend welche präformirte Fläche oder Röhre absetzt. Diese Anschauungsweise macht die, gerade im lockeren Bindege-

webe gerade am häufigsten zu Tage tretende perivasculäre Lagerung leicht verständlich.

In Rücksicht darauf, dass

1) die meisten der zu der Waldeyer'schen Plasmazellengruppe gehörigen Elemente (peritheliale, embryonale und fettbildende) die charakteristische Farbenreaction nicht geben;
2) dass die Mehrzahl der granulirten Zellen protoplasmaarme Gebilde darstellen; und dass
3) die granulirten Zellen sich in einer von dem Waldeyer'schen Vertheilungsschema abweichenden Weise gruppiren

glaubt jetzt der Vortragende die von ihm nachgewiesenen granulirten Zellen scharf von den Waldeyer'schen Plasmazellen trennen und sie mit einen besonderen Namen belegen zu müssen.

Wenn der Vortragende zu den schon existirenden Typen der fixen Bindegewebszellen (Plattenzellen, Plasmazellen, Fett- und Pigmentzellen) nun noch eine weitere Gruppe, der granulirten Zellen hinzufügt, so geschieht dies besonders in Rücksicht darauf, dass bei den höheren Wirbelthieren die Vertheilung der granulirten Zellen eine vollkommen constante ist. So wurden z. B. bei mehr als zehn erwachsenen Hunden im Duodenum und der Leber granulirte Zellen stets in gleicher Vertheilung, Zahl und Grösse vorgefunden. Der Umstand, dass bei neugeborenen und halbwüchsigen Thieren sich die granulirten Zellen in anderer Gruppirung vorfinden, als bei dem vollkommen entwickelten Thiere, ist nicht geeignet, diese Annahme zu widerlegen, da für jede Altersstufe ein ganz bestimmtes Vertheilungsschema existirt.

Zum Schluss behandelt der Vortragende die Genese und die Bedeutung der granulirten Zellen, die er fast ausschliesslich an pathologisch-anatomischem Material studirt hat. Bei chronischen Entzündungen findet man ausserordentlich häufig eine bedeutende Vermehrung der granulirten Zellen. In geeigneten Fällen gelang es nachzuweisen, dass diese Elemente nicht von den weissen Blutkörperchen oder ihren von Ziegler geschilderten Metamorphosen deriviren, sondern dass sie sich aus den fixen Bindegewebszellen entwickeln. Sehr bald zeigte es sich, dass das vermehrte Auftreten dieser Zellen sich nicht allein an die chronischen Entzündungen bindet, sondern überhaupt ein Attribut eines local gesteigerten Ernährungszustandes ist, der bald durch chronische Entzündungen, bald durch Stauung (braune Lungeninduration), bald durch Neubil-

dungen (besonders Carcinome) hervorgerufen sein kann. Man kann von diesem Standpunkt aus die granulirten Zellen gewissermaassen als Producte der Mästung der Bindegewebszellen ansehen und sie dem entsprechend als Mastzellen bezeichnen. Mit dieser Auffassung verträgt sich recht gut die Beobachtung von Korybutt-Daszkiewicz, dass bei Fröschen die Zahl der in Anilin tingiblen Zellen durch gute Fütterung vermehrt würde.

Der Vortragende erläutert schliesslich an einigen Beispielen seine physiologischen Anschauungen über die granulirten Zellen; sie gelten ihm als indices für die Topographie der Ernährungsverhältnisse des Bindegewebes in normalen und pathologischen Zuständen.

II.

Ueber die specifischen Granulationen des Blutes.

Von

Dr. Ehrlich.

(Verhandlungen der physiologischen Gesellschaft zu Berlin, 1878—79. No. 20.)

Zur Bezeichnung der Beschaffenheit zelliger Gebilde wird schon seit den Anfängen der Histologie das Wort „granulirt“ mit Vorliebe gebraucht. Die Wahl dieses Ausdruckes ist keine ganz glückliche, da sehr viele Umstände den Schein einer Körnung des Protoplasma hervorrufen können. So haben die modernen Untersuchungsmethoden gezeigt, dass viele Elemente, die von früheren Autoren als granulirt beschrieben wurden, diesen Eindruck der Anwesenheit eines netzartig gefügten Protoplasmagerüstes verdanken. Mit nicht mehr Recht darf man Zellen, in denen, sei es spontan bei der Starre, sei es unter dem Einflusse gewisser Reagentien (Alkohol), körnige Eiweissfällungen entstehen, als granulirt bezeichnen, sondern müsste diesen Namen für die Elemente reserviren, denen schon im lebenden Zustande in körniger Form Substanzen eingelagert sind, die sich chemisch von den normalen Eiweissstoffen der Zelle unterscheiden. Nur wenige dieser Körnungen sind wie Fett und Pigment leicht erkennbar; die bei weitem grösste Zahl liess sich durch die jetzt üblichen Mittel nur

ungenau oder gar nicht charakterisiren. Man begnügte sich zumeist damit, die Anwesenheit von Granulis in gewissen Zellen festzustellen und dieselben, je nachdem sie mehr oder weniger lichtbrennend waren, bald als Fetttröpfchen, bald als Eiweisskörnchen anzusprechen.

Frühere Erfahrungen, insbesondere die über Mastzellen, liessen mich erwarten, dass diese der chemischen Untersuchung wohl noch lange unzugänglichen Körnungen sich durch die Farbenanalyse, d. h. durch ihr Verhalten zu gewissen Tinctionsmitteln, in genügend scharfer Weise charakterisiren lassen würden. Ich fand in der That derartige Körnungen, die durch ihre Elektion für gewisse Färbemittel ausgezeichnet waren, und hierdurch durch die Thier- und Organreihe mit Leichtigkeit verfolgt werden konnten. Weiterhin konnte ich nachweisen, dass gewisse der von mir aufgefundenen Körnungen nur ganz bestimmten Zellelementen zukämen und dieselben etwa in der Weise charakterisirten, wie das Pigment die Pigmentzellen, das Glykogen die Knorpelzelle (Neumann) u. s. w. Ebenso wie für die Diagnose der so vielgestaltig auftretenden Mastzellen nur der Nachweis der in Dahlia sich färbenden Körnung, d. h. eine mikrochemische Reaction, maassgebend ist, ebenso gelang es auf tinctorialem Wege andere gekörnte, morphologisch von einander nicht zu trennende Zellen in mehrere, leicht zu definirende Untergruppen einzutheilen. In Beziehung auf diese differencirenden Eigenschaften möchte ich vorschlagen, derartige Körnungen als specifische Granulationen zu bezeichnen.

Die folgenden Untersuchungen wurden nach Koch in der Weise angestellt, dass die Flüssigkeiten (Blut) oder das Parenchym der Organe (Knochenmark, Milz u. s. w.) in möglichst dünner Schicht auf Deckgläser ausgebreitet, bei Zimmertemperatur getrocknet und sodann nach beliebig langen Fristen gefärbt wurden. Ich hatte diese anscheinend etwas rohe Methode besonders in Rücksicht darauf gewählt, dass zum histologischen Nachweis von neuen, möglicherweise bestimmten chemischen Verbindungen entsprechenden Körnungen alle Stoffe, die wie Wasser oder Alkohol als Lösungs- oder, wie die Osmiumsäure, als Oxydationsmittel wirken können, vermieden werden müssen und dass hier nur solche Verfahrungsweisen gestattet seien, die wie das einfache Antrocknen die chemische Individualität möglichst ungeändert liessen. Ich fand jedoch bald, dass auch vom rein descriptiven Standpunkt die Methode ausgezeichnete Resultate ergab, indem nicht nur die

gröbere Form, sondern auch gewisse feine und feinste Strukturelemente (Kernnetze) auf's trefflichste conservirt werden. Als einen weiteren Vortheil dieses Verfahrens möchte ich noch den Umstand anführen, dass bei dem schnellen Eintrocknen eine Coagulation der Zellalbuminate ausgeschlossen und hierdurch ihr natürliches Färbungsvermögen erhalten bleibt, während dasselbe bei den sonst üblichen Behandlungsweisen, sei es durch einfache Coagulation der protoplasmatischen Zellbestandtheile (Alkohol), sei es durch eine mit Oxydationsprocessen verbundene (Chromsäure, Osmiumsäure) bald vermehrt, bald verringert, in jedem Fall also modificirt wird.

Die Untersuchungen wurden nur an Wirbelthieren (Frosch, Triton, Kaninchen, Meerschwein, Hund, Kalb, Mensch) gemacht und beschränkten sich auf das Blut und die blutbereitenden Organe. Insgesammt wurden hier fünf verschiedene specifische Körnungen aufgefunden, die ich in Ermangelung einer rationellen Benennung vorläufig als α, β, — ε-Körnungen bezeichnen werde.

Die bei Weitem wichtigste dieser Körnungen ist die eosinophile oder α-Granulation, über welche ich schon am 17. Januar d. J. vor Ihnen berichten konnte. Die α-Granulation ist durch ihre Verwandtschaft zu der grossen Reihe der saueren Theerfarbstoffe charakterisirt, d. h. solchen, in denen wie im picrinsauren Ammon das färbende Princip eine Säure darstellt. Die Farbstoffe zerfallen, entsprechend ihrer Verwandtschaft zu den α-Granulationen, in zwei Gruppen. Die erstere umfasst sauere Farbkörper von hohem und höchstem Färbevermögen und tingirt die α-Granulationen auch in einer mittels concentrirten Glycerins hergestellten Lösung; die zweite Gruppe enthält minder gesäuerte Stoffe, die die Körnungen nur in wässerigen Lösungen anfärben.

Die Gruppe I umfasst:

A) Die stark saueren Körper der Fluoresceïnreihe (Eosin, Methyleosin, Coccin, Pyrosin J und R).

B) Stark sauere Nitrokörper, wie das Aurantia (Hexanitrodiphenylamin).

C) Die in zwei Unterabtheilungen zerfallenden Sulfosäuren. Die eine umfasst schwer diffundirende Farbstoffe und enthält insbesondere die unter verschiedenen Namen (Indulin, Bengalin, Nigrosin) im Handel vorkommenden, wasserlöslichen schwarzen Farbstoffe, die zweite die erst jüngst hergestellten Azofarbstoffe (Tropaeolin, Bordeaux, Ponceau).

In entsprechender Anordnung enthält Gruppe II:

A) Fluorescëin und Chrysolin.

B) Picrinsaures Ammon und Napthylamingelb.

C) Orange und Aechtgelb.

Die Wichtigkeit dieser Verhältnisse ist dadurch gegeben, dass nicht die Färbbarkeit in einem der genannten Farbstoffe, sondern erst der Nachweis der Verwandtschaft zu sämmtlichen Farbkörpern die Diagnose auf α-Granulationen gestattet. So färben sich, um ein Beispiel anzuführen, die Krystalloide des Froscheies ebenso stark in Eosin und Methyleosin wie die α-Granulationen. Der Umstand aber, dass die ersteren in Anilinschwarz gar nicht und von Orange nur schwach gefärbt werden, genügt, um eine principielle Differenz zwischen beiden aufzustellen. Es ist wohl selbstverständlich, dass man in jedem Einzelfalle nicht die Gesammtheit der Farbkörper in Anwendung zu ziehen braucht, sondern dass es genügt, sich aus jeder Gruppe einen typischen Vertreter auszuwählen. Nach meinen Erfahrungen genügt die combinirte Anwendung der folgenden Flüssigkeiten, um α-Granulationen mit absoluter Sicherheit nachzuweisen:

1) Stark rothes Eosin-Glycerin,

2) ein mit Indulin gesättigtes Glycerin,

3) eine concentrirte wässerige Lösung von Orange.

Zur weiteren Controlle ist noch die Anwendung einer vierten, bei der Beschreibung der β-Granulationen zu erwähnenden Lösung, nämlich eines Eosin-Indulin-Glycerin geboten, in welcher sich die α-Granulationen purpurroth färben.

Zur weiteren Charakterisirung der Körnungen habe ich untersucht, ob und in welcher Weise ihr Tinctionsvermögen durch verschiedene Agentien beeinflusst werde. Ich fand, dass selbst wochenlang fortgesetzte Behandlung mit absolutem Alkohol ihrer Färbbarkeit keinen Abbruch thut und dass mithin der sie bedingende Körper in Alkohol vollkommen unlöslich sein muss. Im Gegensatz hierzu genügt schon ein kurzer Aufenthalt der Präparate in Wasser oder ein etwas längerer in Glycerin, um die elektiven Eigenschaften der Körnungen vollständig aufzuheben. Auch an den Präparaten, die noch vor dem Austrocknen mehrere Stunden in einer mit 1 % Osmiumsäure beschickten feuchten Kammer verweilt hatten, liessen sich die α-Granulationen nicht mehr darstellen.

Ich gehe nun zur Besprechung derjenigen Punkte über, welche

die α-Granulationen von anderen schon bekannten Körnungen unterscheiden. Mit den in den Mastzellen enthaltenen Körnungen stimmen sie nicht überein, da weder die Mastzellen (nach Versuchen an getrockneten Froschzungen) in Eosin, noch die eosinophilen Zellen in Dahlia tingirbar sind. Ebenso wenig entsprechen die α-Granulationen feinvertheiltem Fett, wie aus folgenden Gründen hervorgeht:

1) dem Umstand, dass sie in Wasser und Glycerin löslich,
2) der nicht eintretenden Schwärzung durch Osmiumsäure,
3) der Persistenz in absoluten Alkohol und
4) den sonstigen Erfahrungen über die Tinction der Fette.

Mit derselben Sicherheit lässt sich nachweisen, dass die α-Granulationen nicht aus Hämoglobin bestehen.*) Gegen diese Annahme sprechen neben dem Umstande, dass ich mich von einer dem Hämoglobin entsprechenden Farbe der α-Granulationen nicht überzeugen konnte, noch folgende tinctoriale Erfahrung. An normal behandelten Präparaten, d. h. solchen, die bei Zimmertemperatur getrocknet und dann in Eosinglycerin gefärbt waren, findet man, dass die rothen Blutkörperchen kein Eosin aufgenommen, sondern im Gegentheil ihr Hämaglobin an die Farbflüssigkeit abgegeben hatten, während die α-Granulationen intensiv roth tingirt waren.

Noch beweisender sind die Schlüsse, die man aus dem tinctorialen Verhalten des Hämoglobin ziehen kann. Da, wie schon erwähnt, das unveränderte Hämoglobin in den üblichen Färbungsmenstruen (Glycerin, Wasser) löslich ist und in dieselben ohne weiteres hineindiffundirt, war es nothwendig, dasselbe vorher durch irgend ein coagulirendes Mittel (Erhitzen in der später anzugebenden Weise, Behandlung mit Carbolglycerin u. s. w.) zu fixiren. Es zeigte sich nun, dass das so veränderte Blutroth in seinen elek-

---

*) Es scheint, dass die von Hayem (Progrès medical 1879, p. 274) beschriebenen und als Hämoglobinkügelchen aufgefassten Elemente den α-Körnungen entsprechen. Ich entnehme dies nicht sowohl dem mir nicht verständlichen Originalreferat, als den folgenden Worten der Ranvier'schen Replik: „C'est faire une hypothèse gratuite que d'appeller hématoblastes les granulations des globules blancs qui de colorent par l'éosine". Auch die von Pouchet (Journal de l'Anatomie 1879, p. 20) im Tritonenblute aufgefundenen und als Semmer'sche Leucocyten (leucocytes à grosses granules de substance hémoglobique) bezeichneten Gebilde dürften eosinophilen Zellen entsprechen.

tiven Eigenschaften durchaus von denen der α-Körnungen abweicht, indem es sich in den schwer diffusiblen Sulfosäuren (Indulin, Nigrosin, Bengalin) nicht färbte. Ferner kann man nachweisen, dass das Hämoglobin zu den Nitrokörpern eine viel höhere Verwandtschaft hat als die α-Körnungen. Schon der Umstand, dass ein mit picrinsaurem Ammon oder Naphtylamingelb gesättigtes Glycerin die Granulationen vollkommen ungefärbt lässt und die rothen Blutkörperchen intensiv tingirt, beweist das in genügendem Maasse. Folgende hierauf basirende Versuchsanordnung ist geeignet, die Verschiedenheit beider Körper in helles Licht zu setzen. 5 % Carbolglycerin wird mit Eosin und picrinsaurem Ammon gesättigt und diese Lösung auf die keiner weiteren Vorbereitung bedürfenden Trockenpräparate angewandt. Es färben sich hierbei die rothen Blutkörperchen rein gelb, die α-Körnungen schön roth. Aus diesen Versuchen geht hervor, dass das Eosin mit Unrecht als Reagens auf Hämoglobin aufgefasst wird und dass die nitrirten Farbkörper mit mehr Recht diese Benennung verdienen.

Die beschriebenen Eigenschaften der α-Granulationen lassen die chemische Natur des in ihnen enthaltenen Stoffes nicht erkennen; es lässt sich nur wahrscheinlich machen, dass derselbe kein Eiweisskörper sei. Gegen diese Annahme spricht der Umstand, dass die uns hier beschäftigenden Körnungen in 8 % Carbolsäure-Glycerin löslich sind, während die Albuminate durch dasselbe coagulirt werden. Ausserdem kann man sich durch folgenden Versuch davon überzeugen, dass auch tinctoriell die α-Granulationen principiell von den in Zellen und Kernen vorhandenen Eiweissstoffen verschieden sind. Breitet man auf einer Kupferstange, deren eines Ende durch eine Flamme erhitzt wird, eine Reihe von Trockenpräparaten aus und unterwirft diese so einer länger andauernden stufenweise abfallenden Erwärmung, so wird man finden, dass durch gewisse (hohe) Temperaturen die Färbbarkeit der Albuminate, auch die des Hämoglobins, vollkommen vernichtet wird, während die der α-Granulationen ungeändert bleibt. Diese überhitzten Präparate sind, beiläufig bemerkt, zum Studium des Blutes wenig geeignet; dagegen liefern minder erhitzte Objecte bei der Behandlung mit den verschiedenen Farblösungen (insbesondere Eosin-Naphtylamingelb-Indulin-Glycerin) prachtvolle Bilder (Hämoglobin gelb, Kerne schwarz, α-Granula roth, β-Körnung schwarz).

Zur Darstellung der Granulationen verfuhr ich gewöhnlich in

der Weise, dass ich die concentrirten Farblösungen mehrere Stunden auf die Trockenpräparate einwirken liess, mehrere Minuten in fliessendem Wasser spülte, die von Glycerin vollkommen befreiten Präparate bei gelinder Wärme trocknete und in Canadabalsam einschloss. An Präparaten, die in solcher Weise mit Eosinglycerin behandelt wurden, findet man die Kerne schwach rosa und die α-Granulationen intensiv purpurroth tingirt. Man überzeugt sich bald, dass die eosinophilen Körnungen nur im Leibe der Zelle, nie aber im Kern nachzuweisen sind. Diese auch bei den anderen von mir gefundenen Granulationen wiederkehrende Thatsache steht mit den schon früher an Pigment-, Fett- und Mastzellen gemachten Erfahrungen in guter Uebereinstimmung.

Die Form der Körnungen ist sonst stets eine vollkommen kuglige, einige Male fand ich sie kurzen an den Enden abgerundeten Stäbchen gleichend. Vielleicht dürfen wir hierin ein Analogon zu den von Naegeli beschriebenen Sphaero- und Cylindrocrystalloiden sehen.

Im Gegensatz zu der gleichmässigen Form ist die Grösse der Körnungen eine ausserordentlich wechselnde; bald erscheinen sie auch bei starken Vergrösserungen (Zeiss, Immers. J) als feine Punkte, bald bei schwächeren Systemen (Zeiss, D) als grössere, an gröbere Fetttropfen erinnernde Gebilde.

Der Habitus der sie führenden Zellen bietet morphologisch keinerlei typische Eigenthümlichkeiten dar und ist es daher nicht möglich, ohne Zuhülfenahme der Färbung eosinophile Zellen zu diagnosticiren. Die Umstände, die es unmöglich machen, auch die unter möglichst einfachen Verhältnissen, d. h. die frei im Blute vorkommenden Zellen einer einheitlichen Beschreibung unterzuordnen, sind wesentlich folgende:

1) Beträchtliche Differenzen in Grösse und Form der Zellen.
2) Die wechselnde Zahl der meist grossen Kerne (häufig 1 und 2, selten 5 und 6) und wechselnde Lagerung derselben (häufiger excentrisch).
3) Die durch die verschiedene Grösse, Zahl und Vertheilung der Granula bedingten Unterschiede. Man constatirt, dass eine Zelle bald vollkommen ebenmässige Körnungen, bald auch solche von den verschiedensten Dimensionen führt. Ebenso schwankend findet man die Zahl der in den Zellen enthaltenen Körnungen, indem bald das gesammte Protoplasma oder bestimmte Partien desselben auf's Dichteste

von ihnen durchsetzt sind, bald aber auch die Körnungen durch weite Zwischenräume von einander getrennt und deshalb leicht zählbar sind. Ebenso prägnant sind auch die verschiedenen Lagerungsverhältnisse der Körnungen, die einerseits bald diffus durch den Zellleib zerstreut, bald aber in einer mehr weniger ausgedehnten Calotte der kugelig gedachten Zelle localisirt sind und andererseits bald bis dicht an den Kern heranreichen, bald von ihm durch einen hellen Hof geschieden sind.

Aus den gegebenen Daten geht hervor, dass sich die eosinophilen Zellen des Blutes in sehr verschiedenen Aspecten präsentiren können. Ich begnüge mich daher, einen im Froschblut vielfach vorkommenden und als Morulaform zu bezeichnenden Typus etwas eingehender zu schildern. Es handelt sich im Allgemeinen um rundliche Zellen, die bis auf ein schmales Kugelsegment dicht von meist grossen und gleichmässigen Körnungen erfüllt sind. In dem polaren hyalinen Protoplasma findet sich häufig ein grosser länglicher und der Kugelinnenfläche anliegender Kern. Besonders in den Fällen, in welchen die Körnungen recht gross und zahlreich sind und sich bei Einstellung auf die Zellcontour als regelmässige Buckelungen präsentiren, ist die Aehnlichkeit mit einer Brombeere eine geradezu überraschende. Nach meinen Erfahrungen ist übrigens die Morulaform durchaus keine specifische Eigenthümlichkeit der eosinophilen Zellen, sondern zeigt sich überall da, wo voluminöse und von groben Körnungen irgend welcher Art (Fett, Pigment u. s. w.) durchsetzte Zellen in einem nicht formbestimmenden Gewebe (Blut, Knochenmark) gelagert sind.

Indem ich nun zur Schilderung der Verbreitung der eosinophilen Zellen übergehe, möchte ich bemerken, dass ich dieselben bei keinem der von mir untersuchten Thiere vermisst habe. Ich begnüge mich hier, die bei Frosch und Kaninchen gefundenen Verhältnisse etwas eingehender zu schildern.

Im Froschblut lassen sich nach meinen Erfahrungen constant eosinophile Leucocyten nachweisen. Ihr Verhältniss zu den rothen Blutkörperchen und den sonstigen Elementen ist ein wechselndes, von individuellen Verhältnissen abhängiges; im Ganzen grossen hatte ich den Eindruck, dass sie bei Winterfröschen etwas zahlreicher seien als bei frisch gefangenen Thieren.

Es trat nun die Frage an mich heran, ob die eosinophilen Zellen im circulirenden Blute durch eine progressive (bez. regressive)

Metamorphose der gewöhnlichen Leucocyten gebildet, oder ob sie von bestimmten Organen geliefert würden. Schon meine ersten diesbezüglichen Untersuchungen lehrten mich im Knochenmark einen derartigen Bildungsheerd kennen. Man überzeugt sich leicht, dass das gesammte Knochenmarksystem des Frosches zahlreiche, dicht von α-Körnungen durchsetzte Zellen enthält. Diese Zellen sind bald klein und rundlich, bald grösser und mehr plattenförmig. Der Kern, welcher in den runden Elementen häufig durch darüber liegende Granula verdeckt ist, liegt meist central.

Die Milz enthält im Gegensatz hierzu nur eine geringe Anzahl solcher Elemente. Dieselben sind voluminös, führen ein, zwei und mehr grosse, nicht selten excentrisch gelegene Kerne und eine relativ geringe Körnermenge.

Es erscheint bemerkenswerth, dass beim Frosch diese Elemente nicht an bestimmte Organe gebunden, sondern dass sie im gesammten interstitiellen Gewebe nachzuweisen sind und nur in Sehne und Cornea vollkommen fehlen. Allerdings findet man sie in den meisten Organen (Zunge, Lunge, Blase, Herz, Musculatur) nur in einer sehr spärlichen Vertheilung; nur an einem Ort, nämlich im Mesenterium, fand ich sie in grossen Massen angehäuft. Ihre Lagerung war hier eine wechselnde, indem sie bald an den Venen localisirt, bald durch das Gewebe zerstreut waren. Die hier vorkommenden Elemente glichen durchaus nicht den in den Blutgefässen vorkommenden Leucocyten, sondern entsprachen vollständig dem Typus der Bindegewebszellen, den ich vor Jahren (Archiv f. mikrosk. Anatomie, Bd. XIII) anlässlich der Mastzellen geschildert habe. Bei Anwesenheit von vielen Granulationen erscheinen die Zellen als vollkommen platte Elemente von wechselnder Gestalt, die durch die dichte rothe Körnung und den centralen hellen Kernfleck leicht zu erkennen sind. Im Gegensatz hierzu ist es in den Fällen, in welchen die Körnungen spärlich sind, oft ganz unmöglich sich eine Vorstellung von der Grösse und Begrenzung der Zelle und der Situation des Kernes zu bilden. Uebergänge zwischen beiden Formen sind häufig anzutreffen, insbesondere in der Art, dass in der Nachbarschaft einer gut contourirten Zelle einzelne Körnungen oder Körnchenhaufen vorhanden sind. Ganz dieselben Verhältnisse finden sich, wie ich nochmals hervorheben will, auch an den in den serösen Häuten vorkommenden Mastzellen; die einzige morphologische Differenz ist dadurch gegeben, dass die

eosinophilen Zellen häufig eine exquisite Gleichmässigkeit der Körnung aufweisen.

Beim Kaninchen finden sich ganz entsprechende Verhältnisse, indem auch hier das Blut constant eosinophile Zellen führt, wenn auch in geringerer Menge. Dagegen bietet hier das Knochenmark eine geradezu überraschende Fülle von eosinophilen Zellen der verschiedensten Grösse. Die in ihnen enthaltenen Granula sind sehr zahlreich, klein, gleichmässig und intensiv tingibel; die Kerne sind einerseits bald gross und bläschenförmig, bald klein und verschiedengestaltet, andererseits bald einfach bald mehrfach. In den Riesenzellen waren α-Granulationen nie nachweisbar. In der Milz waren die eosinophilen Zellen constant, wenn auch in einer nur geringen Menge vorhanden, in den Mesenterialdrüsen fehlten sie fast vollkommen.

Als ich gelegentlich anderer Untersuchungen ein mehrere Wochen altes Trockenpräparat (Rippenmark Kaninchen) mit Eosin-Indulin-Glycerin behandelte, konnte ich in dem Präparat, das eine schöne blauschwarze Kernfärbung aufwies, in den eosinophilen Zellen neben zahlreichen rothen Granulationen noch vereinzelte intensiv schwarz tingirte Körnungen nachweisen. Das weitere Studium dieser in dem genannten Farbengemisch sich schwärzenden Körnungen, die ich in Folgendem als β-Granulationen bezeichne, wurde dadurch sehr erschwert, dass dieselbe in ihren Reactionen (insbesondere in ihrem Verhalten gegen Wasser, Glycerin etc.) fast vollständig mit den α-Granulationen übereinstimmten. Der einzige charakterisirende Unterschied, der zwischen beiden aufgefunden werden konnte, bestand eben darin, dass die einen zum Eosin eine grössere Affinität hatten, als zum Indulin und die andern gerade das umgekehrte Electionsvermögen zeigten. Allerdings konnte ich mir in Rücksicht auf die sonstige Uebereinstimmung der Körnungen nicht verhehlen, dass eine solche relative, nur durch gleichzeitige Combinationsfärbung aufzufindende Differenz des Tinctionsvermögens nicht genüge, um zwischen beiden eine principielle Scheidung eintreten zu lassen. Es lag näher, beide Körnungen als Modificationen einer Substanz aufzufassen und sie in einen genetischen Zusammenhang zu bringen. Es gelang mir in der That durch folgende Versuchsanordnung letztere Vermuthung wahrscheinlich zu machen.

Frisch hergestellte Blutpräparate wurden, sobald sie trocken geworden, durch mehrere Stunden einer stufenweis abfallenden Er-

hitzung ausgesetzt. Zur Färbung wurde ein dickes Glycerin verwandt, welches durch stundenlanges Schütteln mit Indulin und Eosin gesättigt war. Es zeigte sich nun, dass in den, hohen Temperaturen ausgesetzten, Präparaten die Zellen intensiv und rein roth gefärbte Körnungen führten; während in den minder erhitzten die Granula dunkelschwarz waren. Aus dieser Beobachtung geht hervor, dass die α-Granulationen je nach dem Wassergehalt ein verschiedenes Färbevermögen haben, indem für die wasserreichere Modification das Indulin, für die wasserärmere das Eosin der Prädilectionsfarbstoff ist.

Diese Erfahrung genügt, um einiges Licht auf die β-Granulation zu werfen. Wenn in einem Präparat, das lange Zeit in trockener Atmosphäre verweilt hat, die Körnungen sich zum Theil eosinophil, zum Theil indulinophil erweisen, so können diese Differenzen nicht durch die Behandlungsweise erzeugt sein, sondern müssen durch präexistirende Unterschiede (z. B. im Wassergehalt) bedingt sein. Leider gestattet der Raum nicht, auf die vorhandenen Möglichkeiten des Näheren einzugehen, ich begnüge mich daher, die mich am meisten befriedigende dahin zu definiren, dass die β-Granulationen schon im lebenden Körper mehr Wasser enthalten, als die α-Granulationen und dasselbe auch beim Eintrocknen mit grösserer Energie zurückhalten. Eine Consequenz dieser Betrachtung ist die Annahme, dass die α-Granulationen dichter sind, als die β-Granulationen, d. h. dass in den ersteren die Molekülgruppen (Micellen Nägeli, Syntagmen, Pfeffer) grösser und die intermicellaren Räume kleiner seien, als bei den letzteren. Diese Anschauungsweise erklärt ungezwungen die bei der Färbung mit Indulin-Eosin-Glycerin constatirten Verhältnisse. In die schmalen, diosmomotisch maassgebenden Capillarräume der α-Granulationen dringen die Moleküle des leicht diffundirenden Eosin viel schneller ein, als die des schwer diffundirenden Nigrosin und sind so die Micellen der Granulationen schon mit Eosin gesättigt, noch ehe überhaupt der zweite Farbkörper an sie herantreten konnte. Im Gegensatz hierzu kann durch die breiteren intermicellaren Räume der β-Granulation auch das Molekül des Nigrosin mit Leichtigkeit eintreten und so zur tinctoriellen Geltung kommen.

Ich bin auf diese scheinbar transcendentalen Verhältnisse besonders darum eingegangen, weil sie uns einen gewissen Aufschluss über den Zusammenhang der α- und β-Granulationen geben. In

der That wird für jeden, der weiss, dass bei der Reifung des Stärkekorns die Amylummicellen sich auf Kosten der intermicellaren Räume (resp. des Wassers) vergrössern, es nicht zweifelhaft sein, dass die weniger dichten, wasserreicheren β-Granulationen einer unfertigen, die α-Granulationen aber einer zur vollkommenen Entwickelung gelangten, organischen Körnung entsprechen. In der That steht die Annahme, dass die β-Granulationen eine Vorstufe der α-Granulationen seien, mit den histologisch zu beobachtenden Thatsachen in bester Uebereinstimmung; insbesondere erklärt sich hierdurch ungezwungen das gleichzeitige Vorkommen beider Körnungen in derselben Zelle.

Für die hier vertretenen Anschauungen sprechen auch die Beobachtungen, die ich an einem Falle von Leukämie machen konnte. Es fanden sich in diesem Blute neben vereinzelten kernhaltigen rothen Blutkörperchen in reicher Fülle folgende uns hier interessirende Formen.

1) Elemente verschiedenster Grösse die nur α-Granulationen führten.

2) Zellen mit zahlreichen α- und spärlichen β-Granulationen.

3) Andere die aufs dichteste von feinsten α- und β-Körnungen durchsetzt waren und deren Protoplasma daher violett erschien.

4) Grosse Zellen, die einen voluminösen, plumpen Kern hatten und β-Granulationen der verschiedensten Dimensionen führten.

Die Deutung dieser Verhältnisse kann einem Zweifel wohl kaum unterliegen. Aus der geradezu überraschenden Anzahl der geschilderten Elemente lässt sich ohne weiteres folgern, dass in diesem Falle üppige Wucherungsvorgänge in den die eosinophilen Zellen bereitenden Organen, d. h. insbesondere im Knochenmark Platz gegriffen haben müssten. Dass bei der raschen Ueberproduction nur ein Theil der Zellen zur vollkommenen Entwickelung gelangt, andere aber (wie die sub 3 und 4 erwähnten) in noch unfertigem Zustande in die Blutbahn gelangen, dürfte nicht Wunder nehmen. Es liegt nahe diese unreifen indulinophilen Zellen mit den kernhaltigen rothen Blutkörperchen in Parallele zu bringen.

An die Darlegung des thatsächlichen Materials möchte ich noch die folgenden Schlüsse anknüpfen.

1) Die α- und β-Granulationen sind in den sie führenden Zellen entstanden und als die Producte einer eigenartigen secretorischen Thätigkeit der Zellen anzusehen.

2) Die eosinophilen Zellen des Froschblutes entstammen nicht insgesammt dem hämatopoëtischen System, sondern leiten sich zum Theil von einer progressiven Metamorphose der fixen platten Bindegewebszellen ab.

III.

Ueber Mastzellen.

Von

Dr. Eugen Westphal.

(Inaugural-Dissertation, am 31. Januar 1880.)

Vor mehreren Jahren wies Ehrlich nach (Archiv f. mikroskopische Anatomie Bd. 13), dass gewisse Zellen der Bindesubstanz eine eigenthümliche und höchst auffällige Reaction gegen eine grosse Reihe von Anilinfarbstoffen zeigten. In seinem ersten Aufsatze identificirte er diese Zellen mit den Waldeyer'schen Embryonal- oder Plasmazellen und glaubte damals ein chemisches Reagens auf die morphologische Gruppe dieser Zellelemente gefunden zu haben. Weitere Untersuchungen ergaben jedoch, dass die grösste Zahl der von Waldeyer beschriebenen Formen die specifische Reaction nicht geben, während andererseits die von E. beschriebenen in ihrem Habitus ausserordentlich von dem Typus der Plasmazellen abweichen. Diese und noch andere näher zu erörternde Verhältnisse bewogen E., die anilinophilen Zellen aus der Reihe der Plasmazellen auszuscheiden und sie als eine besondere, chemisch wie morphologisch genau bestimmbare Gruppe unter dem Namen „granulirte oder Mastzellen" aufzustellen.

Dass bei den vielfachen Untersuchungen, welche im Verlauf der Jahre über die Beschaffenheit und das Verhalten der im Bindegewebe vorkommenden Formelemente bei physiologischen und pathologischen Zuständen gemacht worden sind, der Aufmerksamkeit der Forscher zellige Gebilde völlig entgangen sein sollten, welchen leicht erkennbare morphologische Eigenthümlichkeiten eigen sind, ist an sich nicht wahrscheinlich. In der That finden wir auch in der Literatur eine nicht geringe Anzahl von Autoren, welche bei verschiedenen Gelegenheiten die in Rede stehenden Zellen beschrieben oder abgebildet haben, ohne jedoch über ihre Natur und

ihre besonderen Beziehungen zum Organismus in's Klare gekommen zu sein. Natürlich kann hier nur eine Zusammenstellung der wichtigsten und interessantesten Beobachtungen gegeben werden und ist es wohl kaum nöthig hinzuzufügen, dass dieselben auf's sorgfältigste durch Nachuntersuchungen von mir geprüft worden sind.

Bei der häufigen Verwendung, welche die Anilinfarben schon seit Jahren in der mikroskopischen Technik erfahren haben, ist es schwer zu verstehen, wie man Gebilde hat übersehen können, welche durch diese Pigmente ausserordentlich deutlich gemacht werden. Nur eine einzige hierauf bezügliche Notiz habe ich gefunden und diese stammt von Carl Friedländer, welcher sie in seinen „Studien über automatische Herzbewegung“ (Untersuchungen aus dem physiologischen Institut zu Würzburg I. Theil 1867) niedergelegt hat:

„Es kam mir nun vor Allem darauf an, fährt er fort, eine Methode aufzufinden, welche in jedem Präparat (Muskel des Froschherzens) die Anwesenheit von Ganglienzellen sicher zu constatiren gestattet. Nun wusste ich es aus meinen Untersuchungen über Ganglienzellen, wie lebhaft sich dieselben mit Anilin färbten und mit welcher Hartnäckigkeit sie die gesättigte Farbe beibehielten. Indem ich dies benutzte, kam ich auf folgende Methode:

Die Präparate wurden in eine mit Rosanilin versetzte 0,1 pCt. Essigsäure gebracht, in welcher sie etwa eine Stunde verweilten. Dann wurde die sehr intensive Färbung durch schwach angesäuertes destillirtes Wasser, resp. unter Hinzufügung einiger Tropfen Alkohol soweit wieder ausgezogen, dass das Bindegewebe und die Muskeln völlig entfärbt erschienen und nur noch Nerven, Ganglienzellen und ein Theil der Bindegewebskerne ihre Farbe bewahrten. Die Methode erwies sich als eine sehr brauchbare“.

Diese Methode stimmt mit der E.'s vollkommen überein und die von Friedländer dargestellten Zellen, welche er für Ganglienzellen erklärte, sind auch in der That Mastzellen. Ich selbst habe mich davon überzeugt, dass einerseits weder die Ganglienzellen des Centralnervensystem noch die des Sympathicus eine specifische Verwandtschaft zu den Anilinfarben zeigen, und andererseits Mastzellen im Froschherzen in reichlicher Menge vorkommen.

Während nun Beobachtungen über die Farbenreaction dieser Zellen äusserst spärlich sind, finden sich desto häufiger anderweitige Angaben, welche die Existenz dieser eigenthümlichen Zellen anerkennen.

Vor allen Anderen hat Kühne das Verdienst, eine genaue Beschreibung und Abbildung dieser Gebilde gegeben zu haben. In seinen „Untersuchungen über das Protoplasma und die Contractilität" 1864, beschreibt er im Bindegewebe des Frosches drei Formen zelliger Elemente.

Die Individuen der ersten Gruppe bestehen aus einer feinkörnigen Masse, welche um einen dicken gerunzelten Kern gelagert ist und sehr viele feine und kurze, aber stets auch wenige lange Ausläufer aussendet, die sehr häufig mit den Ausläufern anderer Zellen Verbindungen eingehen.

Die zweite Gruppe ist ebenfalls aus einer feinkörnigen Masse gebildet, hat jedoch weit weniger Ausläufer und ist mit einem klaren, bläschenartigen, doppeltcontourirten Kern versehen.

Die dritte Form endlich zeichnet sich durch ihre grobkörnige Beschaffenheit, ihr trübes Aussehen im durchfallenden und ihr glänzendweisses Aussehen im auffallenden Licht aus. Ihre Zellen haben einen bläschenartigen Kern mit glänzendem Kernkörperchen und sind häufig zu wurstförmigen Strängen angeordnet. Die Beschreibung dieser Form stimmt vollkommen mit der der Mastzellen überein und ist daher Kühne der Erste, welcher dieselben in genügend scharfer Weise charakterisirt hat.

Diese Beobachtungen entgingen indess den meisten Forschern und so kam es, dass Cohnheim unabhängig von ihm, diese Zellenform zum zweiten Mal entdeckte, und zwar wiederum beim Frosch. Er beschrieb dieselben in seiner Arbeit über Entzündung (Virchow, Archiv X.). In seinem schon angeführten Aufsatz (l. c.) beschrieb E., dass in der Froschzunge die Mastzellen sehr reichlich sind und seine Angaben über das Aussehen und Verhalten derselben erinnern lebhaft an die von Cohnheim gesehenen, beschriebenen und abgebildeten Elemente, so dass an der Identität beider wohl kaum gezweifelt werden kann. Diese Beobachtungen wurden von Pouchet und Tourneux bestätigt in dem Précis d'histologie humaine et d'histogenie, 1878.

Weiterhin beschrieb S. Mayer (Archiv f. mikroskop. Anatomie B. XIII.) im Sympathicus des Frosches vorkommende Zellen mit grobkörnigem Protoplasma und glänzenden glatten Kern, welche Waldeyer zu den Plasmazellen rechnete, von denen E. aber bald nachwies, dass sie mit Anilin sich intensiv färbten.

Unter dem Namen Plasmazellen hatte Waldeyer (Archiv f.

mikroskop. Anatomie XIII.) eine Art von Zellen beschrieben, welche neben den platten Bindegewebszellen constant im Bindegewebe vorkommen und sich durch ihren Reichthum an Protoplasma vor den übrigen auszeichnen. Er fand dieselbe theils vereinzelt im Gewebe des Mesenterium, theils als eine die Gefässe umgebende Schicht (Perithelzellen), theils in dichterer Anhäufung in der Nebenniere, in der Steissdrüse und im Corpus luteum und glaubte, dass sie sämmtlich ein und dieselbe morphologische und physiologische Bedeutung hätten. Dass diese Auffassung in ihrem ganzen Umfang nicht haltbar sei, hat, wie schon früher erwähnt, E. nachgewiesen, indem er fand, dass alle von Waldeyer als isolirte Formen beschriebenen Plasmazellen vermöge ihrer specifischen Anilinreaction zu den Mastzellen zu rechnen seien, während die übrigen (Perithelzellen) allerdings eine grosse einheitliche Gruppe bilden.

Anmerkung. Im Bindegewebe finden sich noch andere Zellen, derem Protoplasma Granula eingelagert sind, welche sich in Eosin lebhaft färben; auch diese eosinophilen Zellen sind aus der Gruppe der Waldeyer'schen Plasmazellen zu entfernen.

Endlich sind noch die vortrefflichen Abbildungen granulirter Zellen zu erwähnen, welche Schöbel in seiner Arbeit über die Flughaut der Fledermäuse gegeben hat. Man sieht an diesen prächtigen Zeichnungen, wie fast alle Capillaren und feineren Gefässe mit diesen Zellen besetzt sind. Freilich hat Schöbel dieselben für epitheliale Elemente gehalten, welche nach Entfernung der Epidermis an beiden Seiten der Gefässe haften geblieben wären, indessen ist es leicht, sich von der Irrthümlichkeit dieser Auffassung zu überzeugen.

Diese Schilderung der bisherigen Beobachtungen über Mastzellen lehrt, dass letztere oft den mannigfaltigsten Missdeutungen ausgesetzt waren, indem sie von den Einen (Friedländer, Mayer) für Ganglienzellen, von Anderen (Schöbel) für epitheliale Elemente gehalten wurden. Es ist auch in der That oft sehr schwer, ja ganz unmöglich die Mastzellen allein auf Grund ihrer morphologischen Eigenschaften zu diagnosticiren und erst mittelst einer bestimmten Farbenreaction, d. h. eines mikrochemischen Processes gelingt es uns, dieselben unter allen Umständen wieder zu erkennen. Es verlohnt sich daher, diese eigenthümliche Verwandtschaft der Zellen zu gewissen Farbstoffen einer näheren Betrachtung zu unterwerfen.

Bedenkt man, dass die Anilinfarben schon seit langer Zeit zu

mikroskopischen Zwecken verwendet werden, so fällt es auf, dass man nicht schon früher Gebilde beobachtet hat, welche durch dieselben in so prägnanter Weise vor allen übrigen hervorgehoben werden. Die Ziele, welche die zur Zeit gebräuchliche mikroskopische Technik auf dem Wege der Färbung verfolgt, erklären diese immerhin eigenthümliche Thatsache in genügender Weise. Die gewöhnlichen Färbemethoden intendiren hauptsächlich die Darstellung von guten Uebersichtsbildern, d. h. von solchen Präparaten, in denen durch die Färbung möglichst viele Elemente in auffallender Weise sichtbar gemacht werden. So ist beispielsweise ein Präparat, welches mit Hämatoxylin oder Fuchsin behandelt wurde, nur dann befriedigend, wenn sämmtliche Kerne durch die angenommene Farbe der Betrachtung leicht zugänglich geworden sind. Diese Tendenz hat für viele Zwecke, besonders die der Demonstration, unzweifelhaft ihre Berechtigung, indessen lässt sich doch nicht leugnen, dass auf diese Weise schliesslich nur Dinge sichtbar gemacht werden, die, wenn auch etwas schwieriger und weniger elegant, auch ohne Anwendung von Farbstoffen zu erkennen sind. Der eigentliche wissenschaftliche Werth der Färbung hingegen beruht in einer mikrochemischen Reaction, welche uns über die innere Natur der Elemente Aufschluss geben kann, ein Gesichtspunkt, welcher durch die Befolgung jener Principien vollständig in den Hintergrund gedrängt worden ist. So giebt es zum Beispiel gewisse meist ausserordentlich kleine Körperchen (Bacterien, Micrococcen, Körnungen der Zellen), welche sich durch eine eminente Verwandtschaft zu gewissen Farbstoffen auszeichnen. Befinden sich dieselben in einem Präparat, indem möglichst viele Kerne und andere Elemente gefärbt sind, so werden sie begreiflicher Weise leicht übersehen, während sie mit Deutlichkeit erst dann hervortreten und weiteren Untersuchungen zugänglich werden, wenn eben sie die einzig intensiv gefärbten Elemente sind.

Dieser Gesichtspunkt, welcher uns bestimmt, gewisse Elemente ad maximum zu färben, alles Andere aber möglichst ungefärbt zu lassen und welchen man als das „Princip der maximalen Entfärbung“ bezeichnen könnte, ist gerade für die Darstellung der Mastzellen maassgebend und von E. schon in seinen ersten Publikationen in kurzen Zügen erläutert worden. Die von Koch inaugurirte Untersuchung der Bacterien erfolgt durch Vermittlung eben derselben Methode und gerade in Rücksicht auf die Wichtigkeit der bacteriologischen Forschung, dürfte es wohl nicht überflüssig

erscheinen, auf die Factoren, von denen die maximale Entfärbung abhängt, hier näher einzugehen.

Die Entfärbung derjenigen Theile des Präparates, denen man besondere Aufmerksamkeit nicht schenken will, hängt im Allgemeinen von zwei Dingen ab,

1. von dem durch die Härtung herbeigeführten Zustand des Präparates,
2. von den angewendeten Farbstoffen und ihren Lösungsmitteln.

Die Erhärtung vollzieht sich am besten in Alkohol. Doppeltchromsaures Kali ist nicht anwendbar, weil die Färbungsfähigkeit der hierin gehärteten Präparate keine constante ist, sondern entsprechend der mehr weniger langen Einwirkung in einer von vielen Factoren abhängigen (z. B. Temperatur) und unberechenbaren Weise schwankt.

Ganz anders verhalten sich Alkoholpräparate. Legt man ein kleines Stück eines beliebigen Organs in absoluten Alkohol, lässt es darin die zur Erhärtung genügende Zeit ca. 6 Stunden verweilen und behandelt davon gewonnene Schnitte in der von E. angegebenen Weise (saure Dahlialösung, Alkohol, Nelkenöl, Lack), so färben sämmtliche Zellkerne sich mehr oder weniger intensiv.

Bleibt dagegen das Präparat längere Zeit z. B. 6 Tage, in absolutem Alkohol, so wird es bei einer ganz identischen Behandlungsweise viel schwächer tingirt. Gewisse Kerne färben sich jetzt überhaupt nicht mehr, während andere eine, allerdings nur unbedeutende Färbbarkeit bewahrt haben. Durch einen noch längeren Aufenthalt in Alkohol, selbst wenn derselbe Jahre lang dauert, wird das Färbungsvermögen in keiner Weise modificirt.

Man kann demnaeh sagen, dass die Färbbarkeit des Eiweisses der Dauer der Alkoholeinwirkung bis zu einem gewissen Zeitpunkt umgekehrt proportional sei. Die Veränderung, welche das Präparat durch die Alkoholeinwirkung erfährt und von welcher die Entfärbung abhängt, ist bereits nach einigen Tagen vollendet und ein längerer Aufenthalt in Alkohol hat auf die Tinction keinen Einfluss mehr. So kommt es, dass man an einem nach dieser Methode behandelten Präparat erkennen kann, ob es 6 Stunden oder 6 Tage in Alkohol gelegen hat, dagegen nicht mehr zu entscheiden im Stande ist, ob 6 Tage oder 6 Jahre.

Die Erklärung dieser Erscheinungen ist die, dass das durch Alkohol coagulirte Eiweiss noch eine gewisse Menge Wasser zurück hält, welches ihm erst ganz allmählich im Lauf mehrerer Tage durch

den absoluten Alkohol völlig entzogen wird. Die Färbbarkeit des Eiweisses hängt in hohem Grade ab von seinem Wassergehalt, wie dies bereits Engelmann dargethan hat, und dem entsprechend zeigt sich auch, dass die wasserreichere Modification desselben durch Dahlia und verwandte Farbstoffe weit intensiver gefärbt wird als die durch Alkohol entwässerte.

Anmerkung: Für diese Erklärung spricht auch der Umstand, dass Organe, welche in verdünntem Alkohol gehärtet worden und sogar Jahre lang seiner Einwirkung ausgesetzt waren, in Dahlia sich noch äusserst stark färbten.

Aus diesen Thatsachen ergiebt sich nun für die Darstellung der Mastzellen und Bacterien, dass man nur Organe anwenden kann, welche mindestens 3 Tage in oft gewechseltem absolutem Alkohol gelegen haben.

Die Anilinfarbstoffe, deren man sich, wie schon öfters angedeutet, zur Färbung der erhärteten Präparate bedient, zerfallen in zwei grosse Gruppen, welche durch chemische und histologische Eigenthümlichkeiten von einander scharf geschieden sind, die sauren und die basischen Farbstoffe.

Zu der Gruppe der sauren Farbstoffe gehören Picrinsäure, Eosin, Aurantia, Orange, Bordeaux, Ponceau, zu der Gruppe der basischen unter anderen Fuchsin (Rosanilin), die Methylderivate des Rosanilins (Methylviolett, Methylgrün), die Phenylderivate des Rosanilin (das spiritruslösliche Triphenylrosanilin), Rosonaphtylamin, Cyanin, Safranin u. a.

Die basischen Farbstoffe sind die für unsere Zwecke geeigneten und ihre Eigenschaften sollen hier einer kurzen Erörterung unterworfen werden.

Im Handel kommen nur die mit Säuren verbundenen Farbbasen vor, nicht die freien Basen, welche nur wenig farbenprächtig und sehr schwer löslich sind. So ist z. B. das käufliche Fuchsin meist salzsaures, auch wohl essigsaures Rosanilin.

Fast alle diese Farbstoffe bilden, um einige chemische Charaktere dieser Gruppe anzuführen, mit Picrinsäure und Gerbsäure schwer lösliche Salze und gehen entsprechend ihrer Natur als Farbenammoniake Doppelverbindungen mit Platinchlorid, meistens auch mit Chlorzink ein. Die Lösungen der käuflichen Salze werden vielfach durch concentrirte Salzlösungen ausgefällt.

Histologisch sind diese Farbstoffe dadurch ausgezeichnet, dass gewisse organische Substanzen und Gewebe eine besondere Ver-

wandtschaft zu ihnen haben. Besonders das Verhalten der Kerne ist bemerkenswerth, indem in ihnen, wie Flemming sehr schön gezeigt hat, gewisse Netze sich intensiv färben. Etwas ähnliches zeigt sich an den Kernen der äusseren Körnerschicht der Retina, welche bei Behandlung mit Anilinfarben eine quergestreifte Zeichnung annehmen, indem hier die Querscheiben alternirend sich intensiv färben und ungefärbt bleiben.

Ausserdem werden noch eine Reihe von Substanzen gefärbt, unter denen besonders hervorzuheben sind die verkalkende Knorpelgrundsubstanz der Verknöcherungsränder, gewisse Mucinarten und die verhornten Gebilde. Die Amyloidsubstanz, Fett, Nervenmark, welche sich ebenfalls mit den Anilibasen verbinden, sollen nur beiläufig erwähnt werden, weil ihre Färbung einerseits nicht constant ist, andererseits nur mit einem Theil der in Rede stehenden Farben erzielt werden kann.

Aus dieser Darstellung geht hervor, dass sämmtliche Farbstoffe der Gruppen in ihrer Election zu den Geweben übereinstimmen. Damit ist indess keineswegs gesagt, dass ein jeder dieser Stoffe mit gleichem Vortheil für die Herstellung von Lackpräparaten verwendbar wäre. Behandelt man z. B. Schnitte desselben Organs mit Bismarckbraun und mit Methylgrün und legt dieselben sodann in Alkohol, so zeigt sich, dass das grün gefärbte Präparat in kurzem vollständig durch den Alkohol, welcher diese Farbe wieder extrahirt, entfärbt ist, während das mit Braun tingirte nur sehr wenig von seiner Farbe abgegeben hat. In der That ist es auch ziemlich schwierig, Lackpräparate herzustellen, in denen die grüne Färbung sich in ihrer ursprünglichen Intensität erhält, was dagegen mit Bismarckbraun leicht zu erreichen ist.

Hieraus folgt, dass die verschiedenen Farbstoffe gegenüber Extractionsmitteln, wie Alkohol, Essigsäure, Glycerin, mit mehr weniger grosser Zähigkeit zurückgehalten werden und ferner, dass es vortheilhafter ist, diejenigen Farbstoffe anzuwenden, welche wie Bismarckbraun, Methylviolett und Fuchsin eine höhere Verwandtschaft zu den Geweben haben, da man mit ihnen nicht nur eine intensivere Färbung erzielen, sondern auch durch noch später anzugebende Mittel die Intensität der Färbung herabsetzen und sogar den höchten Grad maximaler Entfärbung herbeiführen kann.

Von den eben genannten, übrigens sonst ganz gleich berechtigten Farbstoffen, wendet man am besten die violetten Farbstoffe (Methylviolett, Jodviolett, Gentianaviolett, Dahlia) an, welche in

hohem Grade die Fähigkeit metachromatischer Färbung haben, d. h. verschiedene Elemente in einer von der Grundfarbe abweichenden Farbennüance tingiren. So färbt bekanntlich das Methylviolett die amyloide Substanz schönroth und ähnliche, wenn auch nicht so prägnante Farbendifferenzen, finden sich vielfach andererorts, so z. B bei der Färbung der Mastzellen, der Knorpel, des Nervenmarks.

Die genannten Farbstoffe lösen sich in verschiedenen Flüssigkeiten, in Wasser, Glycerin, Alkohol, und es frägt sich nun, welche von diesen Lösungen wendet man am vortheilhaftesten zur Herstellung minimal gefärbter Präparate an?

Die neutralen, wässrigen Lösungen färben, wie allgemein bekannt, schon bei geringer Concentration die verschiedensten Gewebe sehr intensiv und zwar um so stärker, je concentrirter sie sind. Dabei ist indess sehr hervorzuheben, dass, wie von Ehrlich und Treitel gezeigt worden ist, bei Anwendung dünner Lösungen im Anfang nur die Intercellularsubstanz und der Zellenleib sich färben, während die Kerne ganz ungefärbt bleiben. Nimmt man nun die Objecte aus der Farbflüssigkeit heraus und behandelt sie mit schwacher Essigsäure oder verdünntem Alkohol oder Glycerin, so tritt die höchst auffallende Erscheinung ein, dass die vorher farblosen Kerne sich intensiv färben, während Zellenleib und Intercellularsubstanz ihre Farbe völlig verlieren, da dieselbe einerseits in die Kerne, andererseits in die Waschflüssigkeit übergetreten ist. Die so erhaltenen Bilder verhalten sich so zu einander etwa wie ein photographisches Positiv zum Negativ, und man kann diese eigenthümliche Veränderung wohl mit E. passend als Inversion der Färbung bezeichnen.

Nach diesen Erfahrungen lag die Frage nahe, was geschehen würde, wenn man die Farbstoffe in den Extractionsmitteln selbst auflöste. Dieser Versuch ist gemacht worden. Fuchsin und Dahlia wurden in concentrirtem Alkohol bis zur Sättigung gelöst, andere Farbstofle in Eisessig und dickem Glycerin. Keine dieser Farbenlösungen waren im Stande, auch nur irgend ein anatomisches Element zu tingiren.

Da nun, wie wir gesehen haben, die concentrirten wässrigen Lösungen die Präparate überfärben, gesättigte Lösungen in Alkohol, Essigsäure, Glycerin aber dieselben gar nicht färben, so war wohl zu erwarten, dass Farbenlösungen, deren Menstruum aus Wasser und einem der Extractionsmittel zusammengesetzt ist, die Gewebe

färben würde und zwar in einem Grade, welcher von der Concentration des Extractionsmittels abhängig ist. In der That ist nun auch von verschiedenen Beobachtungen gezeigt worden, dass eine solche Mischung den Grad der Färbung erheblich modificire und so haben Herrmann zuerst den Alkohol, Schäfer das Glycerin, Ehrlich die Essigsäure angewandt, um eine mässige und wünschenswerthe Intensität der Färbung der mit Anilin behandelten Präparate zu erzielen.

Es ist daher offenbar, dass zur Lösung der Farbstoffe am geeignetsten eine Mischung von Wasser mit Alkohol oder Essigsäure oder Glycerin sei.

Hieran schliesst sich eine zweite sehr wichtige Frage an, nämlich die, ob die Lösungsflüssigkeit sauer oder neutral sein soll. Die Bedeutung dieser Frage und ihre Entscheidung verdeutlichen wir am besten, wenn wir auf die in dieser Richtung gemachten Versuche E. näher eingehen.

Färbt man ein in Alkohol gehärtetes Präparat in einer concentrirten neutralen wässrigen Dahlialösung und legte man es behufs seiner Entfärbung in Alkohol, so beobachtet man, dass die Entfärbung ganz allmählich und scheinbar gleichmässig fortschreitend vor sich geht, so dass das Präparat, wenn es eine bestimmte Intensität der Färbung haben soll, auch nur eine ganz bestimmte Zeit in dem Extractionsmittel verweilen darf, deren Ueberschreitung das gewünschte Resultat in Frage stellt. Legt man dagegen den Schnitt in eine saure Dahlialösung und entfärbt ihn dann, so sieht man, dass die Entfärbung in sehr kurzer Zeit und zwar in derselben Zeit, welche zur Entwässerung des Schnittes nothwendig ist, einen bestimmten, ziemlich erheblichen Fortschritt macht, dann aber plötzlich aufhört. Lässt man daher das Präparat, nachdem es auf dieser Stufe der Entfärbung angelangt ist, noch länger im Extractionsmittel liegen, so schadet das gar nichts. Die Intensität der Farbe bleibt dieselbe oder vielmehr die weitere Entfärbung geht so ausserordentlich langsam vor sich, dass man sie practisch ganz ausser Betracht lassen kann.

Der Entwässerungszeitpunkt ist derselbe für concentrirte wie für schwach saure Lösungen und da sein Eintritt sehr constant und leicht zu erkennen ist, so ergiebt sich, dass man Präparate, welche in concentrirten und in verdünnten sauren Lösungen von gleichem Dahliagehalt gefärbt sind, in Bezug auf das Resultat der Färbung leicht und fehlerfrei vergleichen kann. Dabei stellt sich

nun heraus, dass nach Anwendung von Dahlialösungen, welche 1 pCt. und 8 pCt. Essigsäure enthalten, in den Präparaten, welche in der stark sauren Lösung gefärbt wurden, weiter nichts als Mastzellen, in den mit der schwach sauren Lösung behandelten dagegen auch noch die meisten Kerne der anderen Zellen tingirt erscheinen. (Die Intercellularsubstanz wird natürlich gar nicht gefärbt.)

Fassen wir jetzt die Consequenzen dieser Beobachtungen in drei Hauptsätzen zusammen, so lauten dieselben:

1. Die in sauren Lösungen erzielte Färbung ist stets unabhängig von der Zeit;
2. sie ist nur wenig abhängig vom Procentgehalt an Farbstoff;
3. sie ist absolut abhängig vom Säuregehalt des Färbemediums.

Hierdurch wird die von Koch aufgestellte Behauptung widerlegt, dass die Entfärbung in Alkohol nicht vom Essigsäuregehalt abhinge. — Die Intensität der Färbung ist lediglich bedingt durch die Zusammensetzung der angewandten Farbflüssigkeit; eine besondere Geschicklichkeit oder ein besonderer Tact von Seiten des Darstellenden sind zur Herstellung guter Präparate gar nicht nöthig. Die Schnitte werden einfach in die genannte Farbflüssigkeit gelegt, können beliebige Zeit darin liegen bleiben und liefern alle ein und dasselbe gewünschte Resultat. Diesen Vortheil wird Jeder zu würdigen wissen, der genöthigt ist, stets mit Präparaten von einem bestimmten Färbungs- resp. Entfärbungsgrad zu arbeiten.

Es erübrigt jetzt noch auf die von E. zur Darstellung der Mastzellen gewählte Normalflüssigkeit näher einzugehen. Sie ist aus folgenden Bestandtheilen zusammengesetzt: 100 cc. Wasser, 50 cc. absoluter Alkohol, welcher mit Dahlia gesättigt ist (die Lösung lässt sich durch Setzung leicht vollständig klar herstellen). 10—12,5 cc. Eisessig.

Diese Lösung färbt aber nur die Mastzellen und Bacterien, besonders schön die Bacterien von Endocarditis ulcerosa, sowie die von Neisser entdeckten Tripperbacterien (auch an Trockenpräparaten). Die Mastzellen färbt sie in einer ganz characteristischen ins Rothe ziehenden Farbennüance, alle anderen Gewebstheile bleiben farblos oder werden wie die Eiterzellenkerne nur ganz schwach gefärbt. Diesem Uebelstand, dass man von der übrigen Structur des Gewebes gar nichts oder nur sehr wenig zu sehen bekommt, kann man dadurch begegnen, dass man eine schwächere Säuremischung anwendet, von der wir schon gesagt haben, dass sie die

Kerne färbe. Allein auch dann bekommt man nicht alle Kerne zu sehen, denn gerade die Kerne der Mastzellen sind durch Dahlia in Lackpräparaten überhaupt nicht darstellbar.

Es war daher sehr wünschenswerth, eine Lösung zu finden, durch welche sämmtliche Kerngebilde einerseits, andererseits der Mastzellenleib hervorgehoben wird. Ein Mittel, welches diesen Anforderungen genügt, lässt sich aus folgenden Substanzen zusammensetzen: 100 cc. Carmin von Partsch-Grenacher (Carmin pur. 2,0. Aqu. destillat. 200,0. Alumin. 5,0 wird eine Viertelstunde gekocht, filtrirt und Acid. carbolic. 1,0 hinzugesetzt), 100 cc. Glycerin, 100 cc. stark Dahliahaltiger absoluter Alkohol, 20 cc. Eisessig.

Diese Flüssigkeit lässt man auf die Präparate etwa 24 Stunden einwirken. Nach dieser Zeit sind sämmtliche Kerne schön roth tingirt, während die Mastzellen sowie die genannten Bacterien eine blauviolette Farbe angenommen haben.

Hat man auf die angegebene Weise (saure Dahlialösung, Alkohol, Nelkenöl, Lack) Schnitte geeigneter Organe behandelt, so sind die Mastzellen leicht zu erkennen, da sie wegen ihrer vollkommen intensiven Farbe von dem Parenchym sich sehr unterscheiden. Schon bei schwacher Vergrösserung bemerkt man an den Objecten, dass weder der Kern der Mastzellen, noch das eigentliche Protoplasma gefärbt sind, sondern dass der Farbstoff an dem Protoplasma eingelagerter Körnungen gebunden ist. Man erhält das Bild eines Haufens intensiv gefärbter Körnchen, welche um einen hellen Fleck, der dem ungefärbten Kern entspricht, gelagert sind. Die Körnchen sind rundlich und von sehr verschiedener Grösse, zuweilen nur durch stärkste Vergrösserung sichtbar zu machen.

Die Theilchen, welche den Farbstoff sehr reichlich aufgenommen haben, sind meist metachromatisch, d. h. in einer dem Grundton entsprechenden Farbennüance gefärbt. Diese Eigenthümlichkeit muss man kennen, um sich vor gewissen Irrthümern zu sichern. Bei der Anwendung von Dahlia und überhaupt aller violetten Farbstoffe zieht die Färbung der Körnungen nämlich deutlich ins Rothe und gleicht alsdann zum Verwechseln der für das Amyloid characteristischen Färbung. So erklärt es sich, wie Klebs bei der Untersuchung der primären Induration die hierbei auftretenden Mastzellen auf Grund jener Farbenreaction für amyloid entartet erklären konnte.

Der hierbei begangene Irrthum liegt aber auf der Hand, wenn man sich überzeugt, dass die durch das Amyloid bedingte Roth-

färbung bei Zusatz von Alkohol momentan verschwindet, während sie bei den Mastzellen unter gleichen Umständen sehr lange persistirt. Für gewöhnlich sind also nur die Körnchen gefärbt. Indessen trifft man in seltenen Fällen auch Mastzellen, in denen bei derselben Behandlungsweise die Kerne sehr intensiv und in derselben Nüancirung wie die Körnungen, letztere dagegen nur sehr schwach, gefärbt sind. Diese Formen sind, wenn sie überhaupt vorhanden, häufig durch grössere Organtheile verbreitet. So fand ich z. B. im Duodenum eines Schweines sämmtliche Mastzellen der Muscularis in ihren Kernen intensiv, die in der Mucosa vorhandenen dagegen ganz normal gefärbt. Ferner habe ich diese Abweichung an den in der Spitze einer Fledermauszunge gelegenen Mastzellen beobachtet und beide Arten der Färbung im Mediastinum eines Meerschweinchens und in einem Brustcarcinom gesehen.

Auch Korybutt-Daszkiewicz beschreibt und bildet Mastzellen ab, deren Kerne lebhaft durch Dahlia gefärbt sind, und zwar aus dem Ischiadicus des Frosches. Es muss jedoch fraglich erscheinen, ob diese von K. erhaltene Kernfärbung physiologischen Zuständen entspricht und es scheint richtiger, dieselbe als das Product einer für die Untersuchung der Mastzellen wenig geeigneten Methode (Glycerin) zu halten. Behandelt man nämlich ein in Dahlia gefärbtes Mastzellenpräparat nachträglich mit Glycerin oder concentrirter Essigsäure, so entfärben sich die Granula, während der Kern sich diffus in der specifischen Farbennüance färbt. Diese auffallende Erscheinung erklärt sich durch die Annahme, dass der in den Granulis enthaltene und mit Dahlia sich verbindende Stoff sich in Essigsäure und Glycerin löst und in den Kern hinein diffundirt. Dieser Vorgang ist analog der Kernfärbung der rothen Blutkörperchen des Frosches, welche, wie bekannt, nach Zusatz von Essigsäure eintritt.

Die Färbung der Zellen ist also, wie gesagt, bedingt durch die Anwesenheit der Körnungen und es ist klar, dass die sie führende Zelle um so deutlicher aus ihrer Umgebung hervortreten wird, je reicher an Granulis sie ist. In der That hebt sich das Bild solcher körnungsreicher Gebilde fast reliefartig von dem sonst farblosen Gesichtsfeld ab und lässt die feinsten Contouren deutlich erkennen

In anderen seltenen Fällen ist es schwerer und zuweilen ganz unmöglich, sich über die Grösse und Umrisse genügend Rechenschaft zu geben und dies tritt dann ein, wenn die Körnungen wenig zahlreicher sind und weit von einander stehen. Man bekommt so

z. B. Bilder, in denen nur die eine Hälfte oder ein noch kleinerer Bruchtheil der Zellen durch Granula genügend sichtbar gemacht wird, während in dem übrigen Theil dieselben nur äusserst sparsam oder überhaupt gar nicht vorhanden sind Zuweilen kann es alsdann zweifelhaft sein, ob man nur einen Haufen Körner oder wirklich eine Zelle vor sich hat, in den meisten Fällen aber sind die Körnchen so gelagert, dass man die Contour des Kerns wenigstens theilweise erkennen kann, wenn es auch nicht immer möglich ist, die Peripherie des Zellenleibes an allen Punkten von seiner farblosen Umgebung abzugrenzen.

In Bezug auf ihre Form stimmen die Mastzellen in der Klasse der Wirbelthiere (soweit sie von uns untersucht worden ist) im Wesentlichen überein und wir dürfen uns daher damit begnügen, die drei, beim Frosch vorkommenden Haupttypen zu schildern, da dieselben durch ihre Grösse und durch ihren Reichthum an Granulis sich vor denen aller anderen Thiere hervorthun. Nach ihrer Gestalt lassen sich alle drei Arten unterscheiden:

1. platte Zellen,
2. kugelförmige Zellen,
3. Spindelzellen.

Die platten Zellen kommen vorzugsweise in Membranen vor, mögen dieselben wie die Kapsel der Milz über Parenchym gespannt sein oder wie das Netz eine mehr wenige freie Lage haben. Sie erscheinen als absolut plane Gebilde in der Mitte fast immer mit einer deutlichen hellen Kernzone versehen, und haben gewöhnlich die Gestalt eines Vierecks mit abgerundeten Ecken.

Bemerkenswerth ist dabei der schon von E. erwähnte Umstand dass in nächster Nähe solcher scharf contourirter Plattenzellen nicht selten vereinzelte Granula oder kleine Häufchen solcher Körnungen auftreten, welche mit der Zelle in gar keinem Zusammenhang zu stehen scheinen. Diese Erscheinung findet man auch häufig bei anderen Zellen, deren Protoplasma leicht erkennbare Granula trägt, so besonders bei den Pigmentzellen.

Erst jüngst ist dieses Verhältniss von Pouchet und Tourneux in dem „Précis d'histologie humaine et d'histogenie“ näher beschrieben worden und in seinen letzten Publicationen hat E. darauf hingewiesen, dass analoge Verhältnisse bei den eosinophilen Zellen aufs schönste ausgebildet sind. Pouchet und Tourneux glauben, dass diese Körnungen sich im Gewebe gebildet haben. Das ist indess nicht wahrscheinlich, sondern es ist weit annehmbarer,

dass dieselben früher mit der Zelle zusammengehangen haben, (wie auch Tourneux in zweiter Linie angedeutet hat) und erst später von derselben getrennt worden sind. Es soll damit nicht gesagt werden, dass diese Trennung durch active Bewegung der Zelle zu Stande gekommen sei, wie bei den Chromoplasten, sondern sie kann auch durch den Druck und Zug des schrumpfenden Gewebes entstanden sein.

Die Spindelzellen kommen vorzugsweise in denjenigen Organen vor, deren Elemente alle hauptsächlich nach einer Richtung gespannt sind, so dass die Zellen in die Länge gezogen erscheinen Solche Organe sind die Muskeln, Nerven, Sehnen u. a. Ihren grössten Umfang haben diese Zeilen an der Stelle, wo ihr Kern sitzt. Hiervon kann man sich leicht überzeugen, wenn das über dem Kern liegende Protoplasma, wie oft der Fall, an Körnungen sehr arm ist. Die einzelstehenden Granula heben sich dann gegen den farblosen Hintergrund scharf hervor und bei Einstellung des Mikroskops erkennt man, dass dieselben höher liegen, als die die Enden der Zelle einnehmenden. Die Kernanschwellung ist bald kugelig, bald platt gedrückt und in letzterem Fall nur wenig über das Niveau der übrigen Zellen erhaben. Diese Differenzen hängen wohl nur von nebensächlichen Umständen, wie z. B. von der Lage der Zellen ab. Schmiegen dieselben sich nämlich einer Muskelfaser an, werden sie gleichsam gegen dieselbe angedrückt, so plattet die Kernanschwellung sich ab und zeigt einen elliptischen Querschnitt; liegen sie dagegen in den Interstitien der Muskelfasern, so dass von den Seiten ein gleichmässiger Druck gegen sie ausgeübt wird, so ist ihr Querschnitt kreisförmig. Ich erwähne diese Einzelheiten hier, um zu zeigen, dass die leicht zu characterisirenden Formen der Mastzellen keine ihnen besonders eigenthümliche und ein für alle Mal gegebene sind, sondern dass, wie wohl auch bei den anderen Bindegewebszellen, ihre Gestalt lediglich durch den Druck oder Zug des umgebenden Gewebes bedingt wird.

Die Spindelzellen sind gewöhnlich mit zwei oder mehreren Ausläufern versehen, durch welche sie mit einander in Verbindung stehen können. Diese Ausläufer zeigen häufig Einschnürungen oder Auftreibungen und endigen nicht selten mit einer knopfförmigen Anschwellung. Zuweilen sieht man die spindelförmigen Zellen in einer Reihe hintereinander angeordnet und an ihren Enden miteinander verschmolzen, so dass sie an die Riesenzellen erinnern. Korybutt-Daszkiewicz hat diese Beobachtung bestätigt und

angegeben, dass daraus Nervenfasern entstünden. Dass man diese Ansicht nicht ohne weiteres verallgemeinern darf, geht zur Genüge daraus hervor, dass die Kaninchen keine Mastzellen haben und daher die Nervenfasern bei ihnen sich auf andere Weise bilden müssen.

Die runden Mastzellen sieht man besonders in solchen Organen, in denen die formbestimmenden Kräfte in allen Richtungen gleichmässig auf sie einwirken, wie in den Lymphdrüsen, oder wo dieselben nur sehr wenig zur Wirkung kommen, wie im lockeren Bindegewebe. Ihr meist central gelegener Kern ist in vielen Fällen von Granulis dicht bedeckt und daher nicht sichtbar, während er häufig, wenn die Körnungen nicht dicht an einander liegen, zwischen ihnen hindurchschimmert und in seinem Umfang leicht verfolgbar ist. Diese Rundzellen gleichen fast vollkommen den lymphoiden Elementen und wurden daher anfangs von E. als lymphoide Plasmazellen beschrieben.

Zwischen den drei beschriebenen Formen kommen selbstverständlich die verschiedenartigsten Uebergänge vor und daraus ergiebt sich, dass den Mastzellen keine specifische Formeneigenthümlichkeiten zukommen. Ich möchte diesen Punkt hier besonders hervorheben, um zu zeigen, dass die Form als solche für die Diagnostik der Mastzellen wie auch der Bindegewebszellen überhaupt (z. B. Pigmentzellen, eosinophilen Zellen u. a.) nicht von der Bedeutung ist, wie man es nicht selten annimmt. Es ist mir bei der Untersuchung der Mastzellen aufgestossen, dass Zellen von ganz verschiedenem physiologischem Werth dieselbe Gestalt und äussere Erscheinung haben können und dass man ein Element nur dann richtig zu würdigen vermag, wenn man noch andere Eigenschaften desselben, wie z. B. verschiedenartige Zelleinschlüsse (Fett, Pigment, specifische Granulata), chemische Affinitäten derselben, Entwicklungsverschiedenheiten in Betracht zieht. Wollte man die Mastzellen, ohne sie gefärbt zu haben, mit anderen Zellen vergleichen, so würde man sie sehr oft mit solchen verwechseln, welche wohl ein ähnliches Aussehen, aber eine ganz andere functionelle Bedeutung haben. So findet man z. B. in der Iris Stromazellen, welche bald Pigment führen, bald pigmentfrei sind und in ihrer Form den spindelförmigen Mastzellen bis in die kleinsten Einzelheiten gleichen. Die eosinophilen Zellen des Mesenteriums des Frosches zeigen dieselbe Form, dieselbe Vertheilung der Körnung, dieselbe Stellung des Kerns, wie die daselbst vorkommenden platten Mastzellen. Auch

in den von Tourneux geschilderten und abgebildeten interstitiellen Hodenzellen finden sich mehrere, welche den Mastzellen völlig entsprechen. Die Gestalt und das Aussehen ist also für die Erkenntniss der Mastzellen von geringer Bedeutung, das einzig charakteristische Merkmal ist die Anwesenheit von Körnungen, welchen eine bestimmte chemische Reaction eigen ist, die sich durch die Färbung kund giebt.

Indem ich jetzt zur Vertheilung der Mastzellen im Körper übergehe, will ich zunächst in Kürze die Gesetze anführen, welche sich dabei geltend machen.

Bei Individuen derselben Species und desselben Alters ist die Vertheilung, Menge und Grösse der Mastzellen in gleichnamigen Organen gleich. Dagegen differirt in den gleichen Organen die Zahl und Verbreitung bei Thieren verschiedenen Alters.

Zwischen Individuen verschiedener Thierklassen besteht ein erheblicher Unterschied in Bezug auf die Menge und Verbreitung über die einzelnen Organe, so dass gewisse Thiere, z. B. das Kaninchen, gar keine Mastzellen aufzuweisen haben, während bei anderen, z. B. dem Frosch, das gesammte Bindegewebe auf's reichlichste davon durchsetzt erscheint.

Am spärlichsten vorhanden sind sie beim Kaninchen, Hasen und Meerschwein und bei den Vögeln, welche untersucht worden sind, Truthahn und Taube; ziemlich reichlich von ihnen bewohnt fanden wir Ziege, Hund, Kalb, Fledermaus, Ratte und in ausserordentlicher Menge sind sie beim Frosch und Triton zu finden. Dabei ist hervorzuheben, dass ihnen eine besondere functionelle Bedeutung für irgend ein Organ von vornherein abzusprechen ist, da beispielsweise die Zunge des Kaninchens gar keine Mastzellen enthält, während die Fledermauszunge überreich daran ist und da man ähnliche Unterschiede auch bei vielen anderen Organen statuiren kann.

Um hierauf näher einzugehen, verfolge ich in kurzen Zügen einige Organe und Gewebe durch die Thierreihe hindurch und wähle dazu die am meisten begünstigten Thiere.

Was zunächst das Blut betrifft, so kommen in demselben, wie E. nachgewiesen hat, bei niederen Thieren, Frosch, Triton, Schildkröte Mastzellen in reichlicher Menge vor, während sie beim Menschen bis jetzt nur während gewisser Krankheiten, z. B. Leukämie, angetroffen werden. Man macht sie am besten so sichtbar, dass man einen Tropfen Blut in möglichst dünner Lage auf einem Deck-

gläschen ausbreitet und an der Luft trocknet. Ueber kurz oder lang kann man sodann das Blut färben und bedient sich dazu einer sauren Dahlialösung oder einer Lösung des unreinen Methylgrüns. Nach genügender Einwirkung der Reagentien wird der überflüssige Farbstoff durch kurzes Spülen in Wasser entfernt, das Präparat bei Zimmertemperatur getrocknet und in Canadabalsam aufgehoben. Bei Anwendung von Dahlia präsentiren sich alsdann die Mastzellen als rundliche oder ovoide Körnerhaufen, deren jeder in seiner Mitte einen hellen centralen Kernfleck trägt, während sämmtliche übrigen Kerngebilde violett oder blau gefärbt sind. Die Farbe der Granula selbst ist, wenn man nicht eine zu stark saure Lösung angewandt hat, metachromatisch rothviolett. Noch prägnantere Bilder giebt das Methylgrün, welches die Kerne grün, die Körnchen blauviolett färbt. Der Grund, warum das Methylgrün, wie auch Fürbringer beobachtet hat, den Kern und die Körnungen in der angegebenen Weise färben, liegt darin, dass alle Grünsorten des Handels von ihrer Fabrikation aus mit Methylviolett verunreinigt sind. Wendet man z. B. diese Farben auf amyloide Substanz an, so werden dementsprecbend die Kerne grün, die amyloiden Theile aber roth gefärbt.

Die Körnungen der Mastzellen des Bluts sind von ungleicher Grösse, weniger lichtbrechend als die der eosinophilen Zellen und umgeben die centrale helle Kernzone in Gestalt eines Ringes. Morulaformen, wie sie den eosinophilen entsprechen, kommen, wie besonders hervorgehoben werden muss, nie vor. Zum Beweis, dass die Körnungen im Blut auch wirklich Mastzellenkörnungen sind, härtete ich nach einer Angabe Ehrlich's ein mit Blut gefülltes Tritonherz in Alkohol und behandelte Schnitte davon nach der beschriebenen Methode (saures Dahlia, Alkohol, Lack). Dann waren die Körnungen der Mastzellen im Bindegewebe des Herzens genau ebenso gefärbt wie die im Blut, woraus zunächst die Identität der Granula hervorgeht. Dabei sei beiläufig bemerkt, dass die Mastzellen des Tritonherzens sich vor denen anderer Organe dadurch auszeichnen, dass sie reichliche, lange untereinander sich verästelnde Fortsätze ausschicken, so dass sie an manche Formen der Pigmentzellen erinnern.

Es frägt sich nun, woher kommen die Mastzellen des Blutes? Aus einer Metamorphose der im Blut circulirenden weissen Blutkörperchen können sie wohl kaum hervorgegangen sein. Es ist vielmehr wahrscheinlich, dass sie innerhalb bestimmter Gewebe

und Organe entstanden und erst dann ins Blut gelangt sind. Bei Frosch und Triton kann man mit grosser Wahrscheinlichkeit annehmen, dass die Milz den Hauptlieferant für diese Elemente im Blut darstellt, weil man in ihr constant Mastzellen nachweisen kann. Möglicherweise entstammt aber auch ein Theil der im Blut auftretenden Mastzellen der in den meisten Geweben des Frosches so zahlreich vorkommenden fixen Bindegewebszellen. Letztere Ansicht dürfte allerdings bei den jetzt allgemein verbreiteten Ansichten über den Ursprung der im Blut vorhandenen Zellen manchen Widerspruch erfahren, allein es existiren schon einige analoge Erfahrungen. So ist z. B. vor einigen Jahren direkt beobachtet, dass die fixen Pigmentzellen des Bindegewebes oder Theile von ihnen als zellige Elemente ins Blut eindringen können. Auch einen Theil der eosinophilen Zellen des Blutes leitet E. von den fixen eosinophilen Zellen ab.

Die quergestreiften Muskeln sind im Allgemeinen an Mastzellen arm; nur spärlich finden sie sich hier in den grösseren Bindegewebsscheiden und um die Gefässe herum. Nur ein einziger Muskel, die Zunge, macht eine Ausnahme. In der Zunge derjenigen Thiere, welche überhaupt Mastzellen in reichlicher Menge entwickeln, treten dieselben in grosser und oft überraschender Anzahl auf. Vor Allen ist die Fledermaus zu erwähnen. In der Schleimhaut der Fledermauszunge sind sie nur spärlich und wenig entwickelt, d. h. klein und arm an specifischen Körnungen, hie und da verirren sie sich auch in die Papillen hinein. Weit reichlicher dagegen treten sie in der Muskulatur auf, indem sie sich bald an die Muskelbündel anlegen, bald um die Gefässe gruppiren. Ihre Verbreitung ist übrigens keine gleichmässige. Unter dem Zungenrücken zwischen den Bündeln des Längsmuskels sehen wir sie in mittlerer Menge, in der Tiefe der Zunge, im Gebiet des Tranversus und Genio hyoideus werden sie immer zahlreicher. In ganz bedeutender Menge treten sie in der Zungenspitze auf, während sie an der Zungenwurzel auffallender Weise fast vollständig fehlen.

Dasselbe Vertheilungsprincip wie bei der Fledermaus herrscht im grossen Ganzen auch bei den übrigen Thieren. Bei der Maus kommen sie ebenfalls nur sehr spärlich in der Schleimhaut und zwischen den unter denselben liegenden Muskelbündeln vor, häufiger gegen die Mitte und die Spitze zu, niemals aber sind sie in so auffallender Menge vorhanden, wie bei der Fledermaus.

Auch ihre Grösse und ihr Reichthum an den characteristischen

Körnungen ist in der Zunge je nach der Thierart verschieden. Bei der neugeborenen Ziege und beim Hund sind sie klein und wegen der geringen Menge sich färbender Granulationen schwach tingirt, während sie beim Frosch sehr gross und durch die ausserordentliche Menge der Körnungen fast intensiv homogen violett erscheinen. Beim Kaninchen und Hasen finden sich in der Zunge keine Mastzellen.

Eine Erklärung für die Erscheinung, dass die Mastzellen in der Spitze der Fledermauszunge so zahlreich vorhanden sind, in der Basis der Zunge dagegen fast vollkommen fehlen, ist schwer zu geben. Möglich, dass dies mit der grossen Beweglichkeit der Zunge zusammenhängt, durch welche die Fledermaus ausgezeichnet ist. Auch in den Flügeln der Fledermaus, deren Theile ja ebenfalls viele Bewegungen und Faltungen ausüben müssen, finden sich die Mastzellen in auffallender Menge und zwar liegen sie dicht um die Gefässe herum. Von diesem Gesichtspunkt aus müsste man erwarten, dass im Herzen die Mastzellen sehr zahlreich seien. Das ist aber keineswegs der Fall. Denn erstens ist das interstitielle Bindegewebe des Herzens gering, zweitens aber das abführende Lymphgefässsystem ausserordentlich entwickelt und diese beiden Verhältnisse gestatten keine Anhäufung von Mastzellen. Dieser letztere Umstand ist von einer gewissen Wichtigkeit, da, wie später gezeigt werden soll, die Lymphstauung die Ansammlung und Entwickelung der Mastzellen zu begünstigen scheint.

In der L u n g e das Schweins und des Hammels kommen Mastzellen in grosser Menge vor, weniger beim Hund und nur vereinzelt beim Menschen. Ihre Verbreitung folgt gewöhnlich den Verzweigungen der grösseren und kleineren Bronchien, und nur beim Ochsen, Schwein und Hund steigen sie bis zwischen die Alveolen hinab. Beim Schwein z. B. erkennt man selbst an ganz dünnen Schnitten zahlreiche Mastzellen, welche sogar in der nächsten Umgebung der Alveolen sich angesiedelt haben und stellenweise der freien Innenfläche anzuliegen scheinen. Sie sind abgeplattet, stark gekörnt und enthalten niemals Pigment. Die grossen Gefässe werden nicht von ihnen umgeben.

In der L e b e r des Kaninchens vermisst man die Mastzellen völlig und in der Leber des Menschen sieht man sie erst in grossen Flächenschnitten in vereinzelten Gruppen, welche sich meistens an die grösseren Gefässe und Gallengänge anschliessen. Das eigentliche Leberparenchym ist frei von ihnen.

In der Leber des Schweins sind gemäss der bedeutenden Entwickelung des interacinösen Gewebes die Mastzellen sehr zahlreich und wir finden die interstitiellen Septa in ihrer ganzen Ausdehnung von ausserordentlich intensiv gefärbten und gekörnten Zellen durchsetzt. Sie sind aber auf die Bindegewebsscheiden allein nicht beschränkt, sondern lassen sich vielfach in den angrenzenden peripheren Zellenreihen der Leberläppchen nachweisen. Oft bemerkt man, dass die im interstitiellen Gewebe liegenden Zellen feine dichotomisch sich theilende Fortsätze zwischen die Leberzellen hineinsenden. Im Uebrigen entbehrt der Acinus der Mastzellen und fehlen dieselben gänzlich um die Centralvene.

Anmerkung: Die von E. gemachte Angabe, dass die Kupffer'schen Sternzellen den Mastzellen entsprächen, hat sich als unhaltbar erwiesen.

Bei Hund und Meerschwein sind die Mastzellen nur wenig entwickelt und kommen spärlich und fast ausschliesslich in dem die grösseren Gefässe und Gallengänge umgebenden Bindegewebe vor. Zu erwähnen ist noch die Leber der Ziege, bei welcher die Zellen innerhalb der Acini sich in unregelmässiger Weise verbreiten, indem sie in den centralen Partieen ebenso häufig vorhanden sind als in der Peripherie. Ausserdem sieht man sie hier aber noch im interacinösen Gewebe und in den Scheiden der Gefässe und Gallengänge ziemlich zahlreich.

In der Pankreas eines jungen Hundes wurden grosse und stark gekörnte Mastzellen vorzugsweise um die Ausführungsgänge gefunden, während sie zwischen den einzelnen Drüsenläppchen seltener waren. Mastzellen von gleicher Beschaffenheit wurden bei der Maus in dem interstitiellen Gewebe der Speicheldrüse vereinzelt beobachtet. In ähnlicher Weise sahen wir bei fast allen Thieren, welche untersucht wurden, im Darm die Mastzellen den Lieberkühn'schen Drüsenschläuchen anliegen und besonders um die Mündungen in grösserer Anzahl auftreten. In den Zotten liegen sie stets dicht unter dem Epithel.

In den Lymphdrüsen (den äusseren wie den mesenterialen u. a.) sind bei Ziege und Hund die Mastzellen sehr häufig. Ihre Vertheilung ist im Allgemeinen die, dass sie in der Marksubstanz zahlreicher sind als in der Rinde und dass sie sich gegen den Hilus hin anhäufen. Ihr Hauptaufenthalt sind die Trabekeln und Gefässscheiden, sie kommen aber auch spärlich diffus in den Marksträngen und Rindenknoten vor. Ihre Gestalt ist rundlich und wegen der vielen Granula sieht man die Kernzone nur theilweise.

An Grösse übertreffen sie nur wenig die Lymphdrüsenzellen. Dagegen findet man hie und da in der Kapsel und dem angrenzenden Fettgewebe grosse, theils runde, theils spindelförmige Mastzellen, welche eine schöne ovale helle Kernzone zeigen. Ein ganz analoges Verhalten besteht in der Milz, in welcher die Mastzellen zahlreich, gross und gut entwickelt sind und gewöhnlich in der Umgebung der Gefässstämmchen und in den Balken liegen, hin und wieder auch in der Pulpa und den Follikeln angetroffen werden.

Aus den eben geschilderten Verhältnissen ist ersichtlich, dass die Vertheilung dieser Zellen nicht nur in den verschiedenen Organen eine wechselnde ist, sondern auch ein und dasselbe Organ nicht gleichmässig von ihnen durchsetzt wird. Die auffallenden Differenzen, welche in letzterer Beziehung bestehen, fordern dazu auf, zu untersuchen, ob dieser Vertheilung ein bestimmtes Gesetz zu Grunde liege und ob dasselbe an irgend welche anatomische oder physiologische Verhältnisse geknüpft sei.

Bei der Beschreibung der einzelnen Organe ist wiederholt erwähnt worden, dass sowohl in der Nähe der Gefässe als auch des Epithels die Mastzellen in grösserer Menge als anderswo vorkommen und die genauere Beobachtung lehrt, dass in der That eine stets wiederkehrende wechselseitige Beziehung zwischen den Mastzellen einerseits und den genannten Gebilden andererseits existire.

In gefässlosen Theilen, wie z. B. in der Cornea, kommen Mastzellen gar nicht vor und in gefässarmen, wie z. B. Fascien, Sehnen, Perineurien sind sie nur spärlich vertreten.

Sehr reichlich sind sie in solchen Geweben, in denen Gefässe sich mannigfaltig verzweigen und zwar gruppiren sie sich hier vorzugsweise unmittelbar um die Gefässe, in der Adventitia der Arterien oder Venen, oder sie lagern sich auch, wie in den Flügeln der Fledermaus, den Capillaren an. Das zwischen den Gefässen liegende Gewebe ist relativ frei von ihnen. Wir können daher sagen, dass in den Geweben, wo überhaupt Mastzellen vorkommen, ihre Anordnung von der Verzweigung des Gefässbaumes abhängt.

Ferner sehen wir, dass überall da, wo Bindegewebe sich gegen Epithel abgrenzt, die Mastzellen sich in nächster Nähe der Epithelfläche eingefunden haben und in den entfernteren Partieen der Bindegewebe in weit geringerer Anzahl vorkommen. So zeigen sich z. B. an einem Durchschnitt der Trachea des Hundes, dass das Bindegewebe der Schleimhaut nur sehr wenig Mastzellen führt, dass aber unmittelbar unter der elastischen Lamelle, auf welcher

das Epithel liegt, dieselben sich dicht anhäufen. Ebenso verhält es sich an den Darmzotten, den Drüsen, sowohl den acinösen wie den tubulösen, von denen besonders die Lieberkühn'schen Drüsen (bei Hund und Ziege), die Ausführungsgänge der Parotis der Ziegen, die Lungenalveolen des Schweins ein typisches Bild geben.

Man kann daher auch nicht umhin, der Anordnung des Epithels eine gleiche Bedeutung für die Verbreitung der Mastzellen beizulegen wie den Gefässen und kann man die Erscheinung dahin formuliren, dass die Mastzellen sich gegen jede Fläche oder Röhre, sei es ein Gefäss, ein Drüsenschlauch, irgend ein Epithelüberzug oder eine elastische Lamelle absetze. Da wo Epithel und Gefässe nebeneinanderliegen, compliciren sich diese Verhältnisse und es lässt sich alsdann das Vertheilungschema nicht auf den ersten Blick erkennen.

Diese Anordnung der Mastzellen erinnert nun an die Befunde, welche an der Leiche eines an Argyrie leidenden Mannes von Riemer gemacht worden sind. Hier hatten sich die Silberpartikelchen ebenfalls um die Ausführungsgänge gewisser Drüsen angesammelt, während das übrige Stroma frei davon war, und hatten sich auch in anderen Theilen in derselben Weise durch das Gewebe vertheilt, wie von den Mastzellen beschrieben worden. Riemer erklärt diese Erscheinung so, dass an den Flächen der Gefässe und des Epithels eine Stauung des Lymphstroms stattfinde und in Folge dessen die Silberpartikelchen hier deponirt wurden. Dieselbe Betrachtung kann man auf die Mastzellen anwenden. Auch sie finden sich hauptsächlich dort, wo dem Lymphstrom ein Widerstand geboten wird und eine Stauung desselben, eine Anhäufung von Ernährungsmaterial stattfindet. Sie befinden sich also unter ganz besonders günstigen Ernährungsverhältnissen und sind aus diesem Grund von E. mit dem Namen der Mastzellen bezeichnet worden.

Es frägt sich nun, ob gemäss dieser Definition der Ernährungszustand eines Thieres einen Einfluss auf die Entwicklung der Mastzellen habe. Für den Frosch ist dies ohne weiteres zu bejahen. Denn Korybutt-Daszkiewicz fand bei Fröschen, welche, nachdem sie überwintert hatten, im Frühjahr tüchtig gefüttert und in einen möglichst guten Ernährungszustand gebracht worden waren, Mastzellen ungemein reichlich und entwickelt, selbst an solchen Stellen, wo sie bei diesen Thieren von mittlerem Ernährungszustand nicht vorkommen.

Beim Menschen verhält sich dagegen die Sache ganz anders.

Untersucht man nämlich Individuen, welche in Folge chronischer Krankheiten im höchsten Marasmus gestorben sind, so findet man diese Zellen in gleicher Menge wie bei solchen Leuten, welche in gutem Ernährungszustande an acuten Krankheiten oder irgend welchen acuten Zufällen zu Grunde gegangen sind. Dies lässt vermuthen, dass es bei den höheren Säugethieren ähnlich sich verhalte.

Merkwürdiger Weise tritt aber überall da eine bedeutende Vermehrung der Mastzellen auch beim Menschen ein, wo eine lokale Ernährungsstörung sich eingestellt hat. Dies zeigt sich besonders bei den chronischen Entzündungen verschiedener Organe und am meisten belehrend in dieser Beziehung erwies sich die Untersuchung chronischer Hautkrankheiten. Eine erschöpfende Behandlung dieser interessanten und theilweise sehr schwierigen Verhältnisse würde die dieser Abhandlung gesteckten Grenzen weit überschreiten und es sei daher gestattet, nur ein kurzes Resumé der hierüber gesammelten Erfahrungen zu geben.

An Präparaten von Hautnarben, Lupus, Mentagra, Gummata u. a. kann man sich leicht überzeugen, dass in den Neubildungen selbst die Mastzellen vollkommen fehlen, dass sie aber in dem Mutterboden derselben sich in oft erstaunlicher Weise anhäufen. Besonders auffallend war diese Erscheinung in einem Fall von Elephantiasis des Unterschenkels, wo die Mastzellen in den leicht hypertrophischen Papillen sehr reichlich vorhanden waren, in denjenigen Theilen aber, welche in derbes Narbengewebe umgewandelt waren, völlig mangelten. Bei acuten Entzündungen der Haut z. B. Pocken, Erysipelas, Verbrennung fanden wir keine Vermehrung, eben so wurde sie bei subacuten Processen wie Erythema nodosum vermisst. Bei zwei harten Schankern, welche vor Ausbruch des Exanthems excidirt worden waren, konnte keine auffällige Zunahme der Mastzellen erkannt werden.

Bei der braunen Induration der Lunge ist die Neubildung der Mastzellen eine so ausserordentliche, dass Präparate davon in Bezug auf das Verhalten der letzteren die grösste Aehnlichkeit mit Schnitten der Ochsenlunge haben, von der wir oben zeigten, dass sie an Mastzellen ganz besonders reich sei. Endlich ist noch zu erwähnen, dass in der Umgebung von Tumoren, und besonders Carcinomknoten, zumal der schnellwachsenden, die Mastzellen sich in colossaler Menge ansiedeln.

Das Vorkommen und Verhalten der Mastzellen unter normalen

und pathologischen Verhältnissen giebt uns einige Anhaltspunkte für die Beurtheilung ihrer Herkunft. Man könnte die Frage aufwerfen, ob die Mastzellen zu den weissen Blutkörperchen oder auch zu den Elementen in genetischer Beziehung stehen, welche Bestandtheile jener pathologischen Neubildungen sind, in deren Nähe wir die ersteren so zahlreich antreffen. Wäre dies der Fall, so müssten wir erwarten, dass sie zu irgend einer Zeit mitten zwischen den neuentstandenen Elementen vorkämen. Eine derartige Beobachtung ist aber nirgends gemacht worden und man kann die Mastzellen daher weder von den weissen Blutkörperchen, noch von den indifferenten Rundzellen überhaupt ableiten. Dagegen lässt sich leichter ein Zusammenhang zwischen den fixen Bindegewebszellen und den Mastzellen finden.

Wir finden die Mastzellen immer nur in der Umgegend jener Neubildungen, also in dem relativ normalen Bindegewebe. Ihr Auftreten fällt hier zusammen mit mehr oder weniger erheblichen Veränderungen der Circulation und der Ernährung, indem wir sie bald an Stellen antreffen, an denen entweder in Folge chronischentzündlicher Processe eine grössere Zufuhr von Ernährungsmaterial stattfindet, bald an solchen Orten, wo eine venöse Stauung (Lunge) oder eine Hemmung des Lymphstroms eine Anhäufung desselben hervorgebracht haben. Die Bedingungen, unter denen sich die Mastzellen bei pathologischen Zuständen lokalisiren, sind also im Wesentlichen dieselben, welche wir für ihr Vorkommen im unveränderten normalen Gewebe als bestimmt erkannt haben. Fassen wir alle die verschiedenen Erfahrungen über das Auftreten und die Entwicklung dieser Zellen zusammen und erinnern wir uns, dass sowohl für die im Blut vorkommenden, als auch für die beim gemästeten Frosch an allen Orten des Bindegewebes in so auffallender Menge auftretenden Mastzellen mit grosser Wahrscheinlichkeit ihre Abstammung von den fixen Bindegewebszellen angenommen werden kann, so können wir die Annahme nicht wohl von der Hand weisen, dass die sowohl beim Menschen, als auch bei den übrigen Säugethieren im Gewebe vorkommenden Mastzellen ebenfalls aus einer Metamorphose der unter besonders günstigen Ernährungsverhältnissen lebenden Bindegewebszellen hervorgehen.

Zum Schluss nehme ich gern Gelegenheit, Herrn Dr. Ehrlich für die Ueberlassung dieser Arbeit und für die mir zu Theil gewordene Unterstützung meinen herzlichen Dank auszusprechen.

IV.

Methodologische Beiträge zur Physiologie und Pathologie der verschiedenen Formen der Leukocyten.

Von

Dr. P. Ehrlich.

(Zeitschrift für klinische Medicin. Bd. I. Heft 3.)

Die klinische Blutuntersuchung hat sich in den letzten Jahren fast ausschliesslich mit den rothen Blutkörperchen beschäftigt, d. h. den Gebilden, die durch ihre Anzahl leicht der Analyse zugänglich sind. Allerdings wird auch der, welcher die wichtigsten Functionen dieser Elemente uud die Bedeutung ihrer pathologischen Veränderungen (Poikilocytose) vollkommen würdigt, sich nicht verhehlen können, dass hierbei vieles Nebensächliche, Artefacte und Producte des Absterbens mit übergrossem Eifer beschrieben ist*). Im Gegensatz hierzu haben sich die weissen Blutkörperchen nur einer geringen Berücksichtigung zu erfreuen gehabt, kurze Bemerkungen (Leukocytose, keine Vermehrung) wurden im Allgemeinen als zu ihrer Charakterisirung genügend erachtet.

Den Grund dieser Erscheinung dürfen wir kaum in dem Mangel einer Bedürfnissfrage suchen. Hatte uns doch die Auffindung der Leukämie und Cohnheim's Lehre von der Emigration auf die bedeutsame Rolle aufmerksam gemacht, welche den Leukocyten bei pathologischen Processen zukäme. Gerade die Befunde bei den entzündlichen Processen waren geeignet, auch auf die normalen

---

*) Conf. hierzu Clinique médicale de M. Vulpian, Paris: On sait que, dans la pluspart des cas, les microcytes sanguins trouvés dans le sang ne préexistent pas, lorsque ce liquide est encore en circulation dans les vaisseaux. Lorsqu'on en rencontre dans le sang au moment même où il vient d'être obtenu à l'aide d'une piquûre, il est rare qu'en prolongeant un peu l'examen microscopique on n'en voie pas se former de nouveaux. Les microcytes ne sont le plus souvent que des hématies qui, au sortir des vaisseaux, probablement par suite de légères modifications qu'elles-mêmes et le plasma subissent à ce moment, laissent échapper une partie de leur substance constituante. C'est là du moins ce que professe M. Vulpian.

Verhältnisse einiges Licht zu verbreiten. Drängte doch der Umstand, dass bei diffusen Entzündungen häufig ausserordentlich grosse Eitermengen in kurzer Zeit producirt werden, ohne dass dabei eine Verarmung des Blutes an Leukocyten einträte, geradezu die Vermuthung auf, dass die Quellen für die Neubildung der Leukocyten ausserordentlich ergiebige seien und dass demgemäss — im Gegensatz zu den rothen Blutkörperchen — ihre geringe Anzahl durch eine eminente Regenerationsfähigkeit contrebalancirt werde.

Weit besser lässt sich die eben geschilderte Vernachlässigung daraus erklären, dass uns weder die Anatomie noch die Physiologie genauere Vorkenntnisse über ihre normalen Functionen geliefert hat. Allerdings hat schon vor mehr als einem Jahrzehnt Max Schultze darauf hingewiesen, dass die im Blute kreisenden Leukocyten keine morphologische Einheit darstellten, sondern sich in mehrere anatomisch differente Gruppen zerlegen liessen. Trotz dieser gewichtigen Anregung ist die spätere Forschung auf diesem Wege nicht weiter fortgeschritten; es waren eben die von Schultze gegebenen Kriterien zu einer allen Verhältnissen Rechnung tragenden Differenzirung nicht genügend, und so sind denn noch immer, wie jüngst Rindfleisch klagte, die „Leukocyten eine Art Omnibus, in welcher alles Mögliche fährt".

Es lag nahe, zur Entscheidung dieser Fragen die Hülfe der modernen Tinctionstechnik in Anspruch zu nehmen und hierbei zunächst die von Koch für Bacterienuntersuchung so glücklich verwendete Methode der Trockenpräparate in Anwendung zu ziehen.

In einer früheren Abhandlung*) habe ich gezeigt, dass es in der That gelingt, auf tinctorialem Wege die Klasse der Leukocyten in mehrere scharf charakterisirte Gruppen einzutheilen. Die Mittel, welche mir gestatteten, einerseits morphologisch übereinstimmende Elemente von einander zu trennen, andererseits Zellen von verschiedenem Habitus als zusammengehörig zu erachten, lieferte mir der Umstand, dass sich in dem Protoplasma der weissen Blutkörperchen eigenartige, bald feinere, bald gröbere Körnungen nachweisen liessen, welche durch ihr Verhalten gegen gewisse Farben, resp. Farbstoffgruppen ausgezeichnet waren und die sich auch in ihren sonstigen Verhältnissen scharf von den gewöhnlichen Eiweissstoffen der Zelle unterschieden. Ausserdem konnte ich nach-

*) Verhandlungen der physiologischen Gesellschaft zu Berlin 1878/79. No. 20.

weisen, dass die von mir aufgefundene Körnung nur ganz bestimmten Zellelementen zukäme und dieselben etwa in der Weise charakterisirten, wie das Pigment die Pigmentzellen und das Glykogen die Knorpelzelle (Neumann). In Rücksicht auf diese definirenden Eigenschaften habe ich derartige Körnungen, und ich habe bis jetzt deren fünf aufgefunden, als specifische Körnungen (Granulationen) bezeichnet. Meine Untersuchungen haben mich davon überzeugt, dass die von mir nachgewiesenen Körnungen im Innern der sie führenden Zellen entstanden und als das Product einer specifischen secretorischen Zellthätigkeit anzusehen seien. Dass aber diese mit den jetzt herrschenden Ansichten über secretorische Functionen wenig überstimmende Auffassung nicht ohne Analogon dasteht, dürfte folgendes, dem Traité technique d'histologie von Ranviers entlehnte Citat beweisen: „Nous y (dans les cellules lymphatiques) avons trouvé, chez les crustacés, des substances non définies, reconnaissables à la couleur particulière, que leur donnent certains réactifs. Les matériaux de ces substances ont été tirés du plasma lymphatique et fixés ou transformés dans l'intérieur des cellules par l'activité propre de ces dernières, qui en deviennent les porteurs. Les cellules lymphatiques sont, à ce point de vue, des glandes unicellulaires mobiles.“

Die von mir aufgefundenen fünf Körnungen habe ich in Ermangelung einer rationellen Systematik vorläufig als α-, β- bis ε-Granulationen bezeichnet.

Bevor ich weiter gehe, möchte ich einem naheliegenden Einwurfe begegnen, nämlich dem, dass ein differentes Färbungsvermögen nicht genüge, um darauf eine principielle chemische Verschiedenheit zu begründen. Ich habe mich darum bemüht, noch andere Unterscheidungsmerkmale zwischen den einzelnen Körnungen aufzufinden und kann behaupten, dass dieselben weiterhin

1) in ihrem Verhalten gegen Lösungsmittel (Wasser, Säuren, Alkohol, Glycerin etc.),
2) in ihrer Grösse, Form und Lichtbrechung,
3) in der Beeinflussung durch höhere Temperaturen (100 bis 180 ° C.),
4) in der Vertheilung im Zellleibe

constante Differenzen erkennen lassen.

So interessant auch diese Verschiedenheiten im Allgemeinen sind, so bieten sie doch für ihren histologischen Nachweis nur wenige Anhaltspunkte; hierfür ist eben ausschliesslich die Farben-

analyse zu verwerthen, durch die es mit Leichtigkeit gelingt, die einzelnen Körnungen von einander zu trennen und sie und ihre Träger bis zu ihren Ursprüngen, den blutbereitenden Organen zu verfolgen.

Ich bin um so geneigter, diese Färbungen, in denen ich das Resultat eines chemischen, dem der Doppelsalzbildung analogen Processes sehe, für eine fundamentale chemische Differenzirung zu verwerthen, als ich constatirte, dass sich jede der Körnungen nur mit Farbkörpern von ganz bestimmten Eigenschaften verbände. Zur Erklärung dieser Worte ist mir wohl ein kurzer Discurs gestattet. Schon in mehreren Arbeiten habe ich darauf hingewiesen, dass die grosse Klasse der Theerfarben in zwei Hauptgruppen zerfällt, die in gleicher Weise durch chemische und histologische Eigenthümlichkeiten scharf geschieden sind. Die eine Gruppe, welche das Fuchsin und seine Derivate, Bismarkbraun, Safranin und noch viele andere enthält, die der basischen Anilinfarben, umfasst Körper, welche, wie das essigsaure Rosanilin, durch den Zusammentritt einer Farbbase mit einer indifferenten Säure entstanden sind. Die andere Gruppe, die der sauren Farbstoffe, enthält Verbindungen, in welchen, wie im pikrinsauren Ammon, eine Säure das färbende Princip darstellt.

Ich fand nun, dass die eine der von mir aufgefundenen Körnungen, die ich als die eosinophile oder α-Granulation schon früher ausführlich beschrieben habe, sich in allen saueren Farbkörpern — und ich habe wohl über dreissig in Anwendung gezogen — intensiv färbte, während sie von keiner der basischen Anilinfarben tingirt wurde. Gerade das umgekehrte Verhalten zeigte die γ-Granulation (Mastzellenkörnung), über welche jüngst Herr Dr. Westphal in einer unter meiner Leitung geschriebenen Dissertation ausführlich berichtet hat.

Bevor ich zur Schilderung meiner Ergebnisse übergehe, möchte ich in kurzen Worten die von mir in Anwendung gezogene Methode schildern, da ich glaube, dass dieselbe auch von Anderen mit Vortheil verwerthet werden könnte. In der That gelingt es, in der gleich anzugebenden Weise Dauerpräparate herzustellen, die nicht nur die bekannten Details zeigen, sondern auch noch vielerlei zum grössten Theil bis jetzt noch unbekannte Eigenthümlichkeiten erkennen lassen.

Bei der Gewinnung der Blutpräparate habe ich mein Augenmerk besonders darauf gerichtet, das Blut in möglichst dünnen

Schichten anzutrocknen, und zwar darum, weil nur an solchen die feineren Structurverhätnisse der weissen Blutkörperchen genauer erforscht werden können. Ich verfuhr zu diesem Behufe gewöhnlich in der Art, dass ich auf ein Deckgläschen einen möglichst kleinen Bluttopfen brachte, ein zweises Deckgläschen überdeckte und dieselben nach erfolgter Ausbreitung des Tropfens vorsichtig und gleichmässig auseinander zog. Es zeigte sich bald, dass man hierbei stets die Deckgläschen vermittelst Pincetten handhaben muss, da im anderen Falle schon der die manipulirenden Finger umgebende Dunstkreis genügt, um die rothen Blutkörperchen in erheblicher Weise zu modificiren. Derartig hergestellte Präparate sind jedoch für ein Gesammtstudium des Blutes wenig geeignet, da die Mehrzahl der üblichen Färbungsmenstruen das Hämoglobin extrahirt und so die rothen Blutkörperchen zum Verschwinden bringt. Es gelingt, wie ich früher gezeigt, diesem Uebelstande dadurch abzuhelfen, dass man die lufttrockenen Präparate auf einem Kupferblech ausgebreitet eine oder mehrere Stunden lang auf 120 bis 130° C. erhitzt hält. Durch diese Behandlung werden die protoplasmatischen Substanzen und auch das Hämoglobin ihrer Löslichkeit und Quellbarkeit beraubt, ohne jedoch hierbei ihr elektives Färbvermögen einzubüssen. Derartig vorbereitete Objecte liefern, wie man sich leicht überzeugen kann, mit den meisten üblichen Färbeflüssigkeiten prächtige und elegante Bilder.

Als ich nun an die Untersuchung des normalen Menschenblutes ging, fand ich, dass dasselbe constant eine gewisse nicht bedeutende Anzahl eosinophiler Zellen führte, während Mastzellen nur in pathologischen Fällen (Leukämie) und auch hier nur in relativ geringer Menge nachgewiesen wurden. Wenn demnach auch das Gros der Leukocyten keine durch saure oder basische Farben darstellbare Körnung enthielt, so lag dennoch die Möglichkeit vor, dass dieselben eine anderweitige, ebenfalls durch Farbstoff sichtbar zu machende Granulation führten. Es musste dann allerdings auf eine neue Klasse von Farbkörpern recurrirt werden und hier konnte es sich, da saure und basische ungeeignet waren, nur um neutrale Pigmente handeln. Zur Erläuterung dieses Ausdrucks dürfte Folgendes genügen. Wenn die von mir durchgeführte Eintheilung der Farbstoffe zutreffend ist, wird es leicht verständlich sein, was ich unter neutralen Farbkörpern verstehe. In der That wird derjenige, der, wie ich, das pikrinsaure Ammon als sauren, das essigsaure Rosanilin als basischen Farb-

stoff bezeichnet, nicht wohl anstehen können, Verbindungen, die wie das pikrinsaure Rosanilin durch den Zusammentritt einer Farbbase mit einer Farbsäure entstehen, als neutrale Farbstoffe zu bezeichnen.

Meine ersten diesbezüglichen Untersuchungen scheiterten an dem Umstande, dass die „neutralen“ Farbkörper in Wasser fast insgesammt vollkommen unlöslich waren: bald jedoch erkannte ich, dass einige dieser Verbindungen in einem Ueberschuss des sauren Farbstoffes löslich waren und dass man solche Lösungen histologisch vortheilhaft anwenden könne.

Es ist wohl gestattet, diese Verhältnisse an einem Beispiele zu erläutern. Versetzt man allmälig eine starke Lösung von Methylenblau des Handels, dem salzsauren Salz einer schwefelhaltigen Farbbase, mit einer concentrirten Lösung von Säurefuchsin, dem Natronsalz der Rosanilinmonosulfosäure, so kann sich durch die Schönbein'sche Tüpfelmethode (Die Theerfarbstoffe von Mierzinski. Leipzig 1878. S. 285) überzeugen, dass zu einem gewissen Zeitpunkte eine dichte Fällung in der jetzt fast vollkommen farblosen Flüssigkeit entstanden ist. Fügt man nun aber weitere Mengen einer concentrirten Lösung von Säurefuchsin hinzu, so kann man durch die eben angeführte Methode und auch durch Färbeversuche nachweisen, dass eine grosse Menge von Methylenblau in Lösung übergegangen war*).

Für die histologischen Zwecke kann man zur Herstellung einer derartigen, neutrale Farbkörper in Lösung haltenden Flüssigkeit etwa in der Weise verfahren, dass man zu 5 Volumen einer gesättigten Säurefuchsinlösung allmälig unter Umschütteln 1 Volumen einer starken Methylenblaulösung und sodann noch weitere 5 Volumen destillirten Wassers zusetzt, einige Tage stehen lässt und dann filtrirt.

Behandelt man mit dieser oder analog zusammengesetzten Flüssigkeiten (Methylgrün-Säurefuchsin) Blutpräparate, die der Erhitzung ausgesetzt sind, so constatirt man folgende Verhältnisse.

---

*) Es liegt nahe, anzunehmen, dass sich bei diesem Vorgange eine leicht lösliche di- oder triacide Verbindung des Methylenblau bilde, die durch viel überschüssiges Wasser in das schwerlösliche monacide Methylenblau und freie Rosanilinsulfosäure zerlegt werde, etwa in der Weise, wie sich das gelbe Rosanilintrichlorhydrat unter dem Einflusse des Wassers in das rothe Rosanilinmonochlorhydrat und freie Salzsäure spaltet.

Die rothen Blutkörperchen zeigen eine intensiv rothe Farbe, die alle ihre Formverschiedenheiten aufs beste constatiren lässt. Die bei weitem überwiegende Mehrzahl der Leukocyten lässt eine ausserordentlich dichte violett gefärbte Körnung erkennen, die wie alle specifischen Granulationen ausschliesslich dem Zellleibe, nicht aber dem Zellkern eingelagert sind.

Diese Körnung, die ich als die neutrophile oder ε-Körnung bezeichne, ist ausserordentlich klein und kann nur mit den stärksten Vergrösserungen (Zeiss's Oelimmersion $^1/_{12}$) gut erkannt werden.

Ueber die Natur dieser Granulation lassen sich sichere Angaben noch nicht machen, jedoch dürfte sie weder einem der bekannten Eiweissstoffe, noch auch molekulurem Fett entsprechen. Gegen letztere Annahme spricht besonders der Umstand, dass sie durch eine zweistündige Behandlung mit 1 procentiger Essigsäure ihrer elektiven Eigenschaften beraubt wird. In Alkohol scheint sie allerdings löslich zu sein, während sie sich in Glycerin wenigstens in kurzen Fristen gut conservirt. Weiterhin zeigten die Erhitzungsversuche, dass diese Körnung kaum überschüssiges Wasser enthalten dürfte, da sie sich an unerhitzten Präparaten in gleicher Weise tingirte, wie an den längere Zeit auf 120, ja 140°. C. erwärmten*).

Wie schon erwähnt, führen nicht alle Lymphkörperchen ε-Granulationen, und findet man fast stets einzelne Zellen, die von ihnen frei sind und die ausserdem auch noch durch anderweitige, morphologische und mikrochemische Eigenschaften ausgezeichnet wird. Während nämlich die ε-Granulation führenden Zellen zumeist die eigenthümlichen polymorphen (E S V F) Kernfiguren oder mehrere kleine rundliche, stark tingirte Kerne führen, umfasst die zweite zumeist in der Minderzahl vorhandene Gruppe Elemente, die einen grossen plumpen, ovoiden, schwach tingiblen Kern und eine relativ geringe Protoplasmamenge enthalten.

Es lässt sich jedoch zeigen, dass zwischen diesen beiden Formen, die ich der Kürze halber als mononucleäre und polynucleäre (mit ε-Granulationen) bezeichnen will, eine principielle Scheidung nicht besteht. Besonders im leukocythämischen Blute trifft man häufig auf Zellen, die nur sehr spärliche ε-Körnungen führen

*) Conf. das entgegengesetzte Verhalten der eosinophilen Zellen. l. c. S. 157 und 158.

und die in ihrem Habitus eine Mittelstellung zwischen den eben geschilderten Typen einnehmen. Derartige Bilder weisen ohne weiteres darauf hin, dass die polynucleären Zellen durch eine progressive Metamorphose der mononucleären Elemente entstehen. Bei diesem Vorgang finden eine Reihe complicirter Vorgänge statt, die in gleicher Weise Kern und Protoplasma betreffen. Während aus dem ursprünglichen plumpen und schwach tingiblem Kernovoid sich die kleinere elegante und intensiv färbbare Kernfigur entwickelt, entsteht die ε-Körnung im Leibe der Zelle und häuft sich darin entsprechend den Fortschritten der Kernumbildung aufs dichteste an. Auch das Protoplasma geht bei der eben beschriebenen „Reifung“ Veränderungen ein, die sich im Leben in einer erhöhten Contractilität, im Tode durch ein höheres Tinctionsvermögen (für Eosin) markiren*).

Es entsteht nun zunächst die Frage, an welchen Orten die eben beschriebene Metamorphose der Zellen stattfinde. Meine allerdings noch nicht abgeschlossenen Untersuchungen lassen es als wahrscheinlich erscheinen, dass dieselbe nur zum geringen Theile im Innern der blutbereitenden Organe vor sich gehe. Es ist viel annehmenswerther, dass die Apparate der Blutbildung fast nur einkernige Elemente als Rohmaterial in die Blutbahn übertreten lassen und dass diese dann — gleichgültig, ob sie aus Milz, Knochenmark oder Lymphdrüse stammen — sich in der gleichen einheitlichen Weise verändern.

Durch welche Umstände diese Metamorphose bewirkt werde, kann nur Gegenstand von Vermuthungen sein. Wie ich sehe, spielt hierbei die Erleichterung der Sauerstoffaufnahme nur eine secundäre Rolle und möchte ich einen grösseren Werth auf die im Blut stattfindende Anhäufung von Ernährungsmaterial legen. Es ist wohl selbstverständlich, dass die im Blute circulirenden

---

*) Ich habe manchmal im Protoplasma dieser Leukocyten fädige Gebilde angetroffen, die Fragmenten von Spirillen täuschend ähnlich sahen und die in ihrem tinctorialem Verhalten demjenigen der Kerne entsprachen. Sie bilden sich dadurch, dass die so häufig nachweisbaren, fadenförmigen Verbindungen benachbarter Kerne an ihren Ansatzpunkten abreissen. Derartiges wird besonders bei lebhaften Bewegungen der Zelle vorkommen und ist es vielleicht kein Zufall, dass ich diese Dinge am häufigsten bei hohem Fieber gefunden habe.

Elemente viel besser ernährt werden, als die im Innern von Parenchymen liegenden Zellen.

Für diese meine Vermuthung spricht besonders der Umstand, dass in Fällen, in welchen das Blut erheblich an Extractivstoffen verarmt, auch eine Sistirung resp. Verlangsamung der Zellmetamorphose einzutreten pflegt. So finde ich z. B. bei gewissen, die Ernährung schwer schädigenden Cachexien (Tuberculose, Carcinose etc.) das relative Verhältniss der beiden Typen in der Art geändert, dass jetzt die mononucleären Formen die polynucleären an Zahl weit übertreffen.

Dass die von mir gegebene Gruppirung der Leukocyten keine künstliche ist, sondern den natürlichen Verhältnissen entspricht, geht besonders aus der Betrachtung pathologischer Processe hervor.

Besonders interessante Ergebnisse bot die Untersuchung der Eiterung. Aus besonderen Gründen habe ich mit Vorliebe den Eiter der gonorrhoischen Entzündungen für diese Studien angewandt und mich überzeugt, dass — abgesehen von vereinzelten epithelialen Zellen — alle hierbei producirten Elemente sowohl durch Anwesenheit einer dichten ε-Körnung, als auch durch die Form der Kerne ohne weiteres mit den polynucleären Leukocyten des Blutes identificirt werden konnten. Es widerlegt diese Beobachtung aufs treffendste die Einwendungen, die erst jüngst von Neumann gegen die Richtigkeit der Cohnheim'schen Emigrationslehre erhoben sind. Weiterhin drängen solche Erfahrungen zu der Annahme, dass beim Entzündungsprocess den Lymphkörperchen eine active Rolle zukomme. Wenn wir sehen, dass bei der Entzündung die beiden Formen der Leukocyten sich in der Art trennen, dass die wenig beweglichen mononucleären Elemente in der Gefässbahn bleiben und die contractileren polynucleären in die Gewebe übertreten, so liegt doch die Vermuthung nahe, dass der Process der Emigration zum grossen Theil auf einer Steigerung der Contractilität der polynucleären Zellen beruhe.

Zum Schluss möchte ich noch in Kürze die Erfahrungen zusammenstellen, die ich bei klinischen Blutuntersuchungen gesammelt habe.

1) Bei allen acuten Leukocythosen sind nur die mono- und polynucleären Formen vermehrt, während die eosinophilen Zellen dementsprechend scheinbar verringert sind.
2) Eine Vermehrung der eosinophilen Zellen deutet

stets auf chronische Veränderungen der blutbereitenden Organe hin.

3) Verminderung der Zahl der Leukocyten und Ueberwiegen der mononucleären Formen sind — wenn vereint — ein sicheres Zeichen einer schon längere Zeit bestehenden Unterernährung des Organismus.
4) Schwere traumatische Anämien bedingen stets eine Poikilocytose und das Auftreten kernhaltiger rother Blutkörperchen; häufig auch eine Vermehrung der polynucleären event. mononucleären Elemente.
5) Im leukämischen Blute ist die absolute Menge der eosinophilen Zellen stets — oft in hochgradigem Maasse — vermehrt.

V.

Ueber Blutuntersuchungen bei Leukämie.

Von

Dr. Emil Spilling.

(Inaugural-Dissertation, am 9. August 1880.)

Trotzdem wir die Leukämie als Leiden sui generis erst seit wenigen Jahrzehnten kennen, gehört sie doch zu den mit am Besten gekannten Krankheiten. Die Gründe dieser immerhin auffälligen Erscheinung liegen auf der Hand. Wenn auch diese Krankheitsfälle nicht gerade häufig genannt werden können, so hat doch das hohe Interesse, welches dieser so auffällige Symptomenkomplex allgemein erwecken musste und erweckt hat, uns eine für die Kürze der Zeit ganz erstaunlich reichhaltige und zumeist auf sorgfältigen Beobachtungen beruhende Casuistik geliefert. Nicht wenig hat weiterhin zu der Fundamentirung unserer Kenntnisse der Umstand beigetragen, dass bewährte Forscher, wie Mosler und Neumann, sowohl von klinischer als pathologisch-anatomischer Seite diesen Prozessen ein fast spezialitisches Interesse zugewandt haben. Die

Ergebnisse aller dieser Untersuchungen sind besonders symptomatologisch reichhaltig gewesen und sind auch weit mehr, als dies bei anderen Krankheiten der Fall ist, in das allgemeine ärztliche Bewusstsein gedrungen.

Der Milztumor, die Anschwellung der Lymphdrüsen, die Knochenschmerzen gehören zu den fast banalen Kenntnissen, die man wohl bei Keinem vermissen dürfte. Auch die weniger auffälligen Symptome wie die Aenderung des Stoffwandels, vermehrte Harnsäure-Ausscheidung, die Veränderungen der circulatorischen Verhältnisse, die sich bald in allgemeiner hämorrhagischer Diathese, bald in rein lokalen Blutungen, Epistaxis, Netzhautblutungen, zu erkennen geben, weiterhin die Neigung zu multiplen Lymphom-Eruptionen der verschiedensten Organe sind allgemein bekannt und durch eine grosse Zahl von Beobachtungen gestützt.

Wenn so auch das klinische Bild der Leukämie fast vollständig erschöpfend behandelt ist, so gilt ein Gleiches durchaus nicht von dem wichtigsten Faktor, der im Centrum aller Veränderungen steht, und welcher uns das specifische Symptom bietet, ich meine selbstverständlich das Blut. In der That wird Jeder, der durch eigene Untersuchungen die Mannichfaltigkeit der leukämischen Blutbefunde kennt, sich nicht verhehlen, dass dieselbe durch die zur Zeit übliche Monotonie der Beschreibungen absolut nicht gedeckt werde. Wie unbefriedigend unsere jetzigen diesbezüglichen Kenntnisse sind, geht am besten aus der neuesten Publikation Moslers, welche in Ziemssen's Sammelwerk enthalten ist, hervor. Derselbe widmet in seiner circa 4 Bogen langen monographischen Darstellung, die entsprechend ihres Zweckes die Summe unserer jetzigen Kenntnisse repräsentiren soll, überhaupt nur wenige Seiten, gegen 3, der Beschaffenheit des leukämischen Blutes. Der überwiegende Theil dieses Abschnittes ist zudem mit unbedeutenderen resp. weniger wichtigen Erläuterungen ausgefüllt, indem wir hier die leukämischen Krystallbildungen, Zählungsmethoden der Blutelemente und die Resultate der gesammten chemischen Forschung ausführlich erörtert finden. Aus dem Gesagten geht ohne Weiteres hervor, dass der Theil des Abschnittes, der sich mit dem wichtigsten Punkte, nämlich mit der Beschaffenheit der weissen Blutkörperchen und einer scharfen Charakteristik derselben befassen soll, nur wenig umfänglich sein kann. In der That gestattet seine Kürze hier eine vollständige Wiedergabe, zu der ich mich hauptsächlich deshalb entschlossen habe, um an den Worten dieses

Meisters zu zeigen, wie wenig die Blutforschung bis jetzt geleistet hat.

Nachdem er pag. 161 gesagt hat: „Je nachdem die Milz oder die Lymphdrüsen Ausgangspunkte der Leukämie sind, und das Blut von ihnen aus sich nach und nach verändert, hat Virchow zwei Formen unterschieden, die lienale und die lymphatische, von denen die erstere Elemente in's Blut bringt, welche den Bestandtheilen der Milzpulpa, die zweite solche, welche den Parenchymkörperchen der Lymphdrüsen analog sind. In der lymphatischen Form, Lymphämie (Virchow), finden sich in grosser Zahl farblose Elemente, welche durchschnittlich kleiner als die farblosen weissen Blutkörperchen sind, der Mehrzahl nach aber grössere, einfachere, stärker granulirte Körner besitzen. In der lienalen Form, Splenämie (Virchow), pflegen die Zellen im Ganzen den farblosen Blutkörperchen zu gleichen. Sie sind vorherrschend grösser und zeigen nach Essigsäurezusatz mehrfache oder sich theilende, mehr glatte, selten einfache, mehr runde und etwas körnige Kerne. Zu Virchow's lienaler und lymphatischer Leukämie ist Neumann's myelogene Form hinzugekommen“ äussert er in dem zitirten Abschnitt nur noch Folgendes:

„Die helle Färbung pflegt um so deutlicher hervorzutreten, je weiter vorgeschritten der leukämische Process ist. Dieselbe wird durch eine gesteigerte Zufuhr farbloser Elemente zum Blute bedingt. Die verschiedenen Arten derselben hat Max Schultze genau geschildert. Ihr abweichendes Verhältniss bei der lienalen und lymphatischen Leukämie hat Virchow entdeckt.

Ich habe nunmehr eine grössere Zahl von Fällen neben einander beobachtet, in denen die von Virchow angegebenen Unterschiede so deutlich ausgeprägt waren, dass jeder Untersucher, dem ich die verschiedenen Blutsorten unter dem Mikroskop vorgelegt habe, alsbald die Charaktere derselben erkannt hat. Besonders exquisit zeigten sich dieselben in 2 Fällen von lymphatischer Leukämie, die ich neuerdings behandelt habe. In einem derselben, der zur Sektion gekommen ist, waren die Veränderungen des Knochenmarks, wie ich an einer anderen Stelle näher präcisiren werde, nicht der Art, dass ich dieselben, wie Neumann vermuthet, als Quelle der im Blute so zahlreich vorgefundenen, auffallend kleinen, weissen Blutzellen ansehen kann. Im Gegensatz dazu fand ich bei primärer, medullarer Leukämie eine Grösse der weissen Blutzellen, wie ich sie vordem nicht gesehen habe. Die kleinsten

waren etwa ein Drittel kleiner wie die rothen, die grössten doppelt so gross und mehr, wie die rothen, einzelne viermal so gross. Die Anzahl der grossen Zellen überwiegend. Bei den meisten fanden sich kleine starke lichtbrechende Körperchen, die sich schon beim ersten Anblick als fein zertheiltes Fett präsentirten.

Dieselben Zellen finden sich in grossen Mengen im rothen Marke (A. Budge) und ist daher anzunehmen, dass dieselben vom Knochenmarke in das Blut importirt waren und für die medullare Form der Leukämie als charakteristisch anzusehen sind. In einem Falle von medullärer Leukämie war die Zahl der importirten Markzellen im Blute viel geringer.«

Sicher wird Jeder zugestehen, dass die Beschreibung der weissen Blutkörperchen nicht gerade sehr ausführlich genannt werden kann, und dass es nur demjenigen, der durch lange Uebung mit Blutbefunden vertraut ist, möglich sein würde, daraus eine Diagnose der topischen Erkrankung zu stellen, dass sie aber für den Praktiker, der sich eventuellen Falles aus ihr Rath erholen will, nur recht wenig diagnostische Handhaben bietet. Bei der Schilderung der lymphatischen und lienalen Form hat er sich ausschliesslich an die zwar ausserordentlich präcise, aber nur für Fachleute gehaltene Beschreibung Virchow's gehalten, trotzdem es gerade hier erwünscht gewesen wäre, diese beiden Formen auch für den mit der Blutuntersuchung nicht genauer Vertrauten durch eine ausführliche Beschreibung näher zu rücken. Weiter ist zu bedenken, dass zu der Zeit, wo Virchow seine Blutbefunde veröffentlichte, die myelogene Form überhaupt noch nicht aufgefunden war, und dass es sich also auch darum hätte handeln müssen, eine genaue Scheidung der lienalen und myelogenen Elemente zu geben. Hierzu ist auch nicht einmal der Versuch gemacht worden und ist die Beschreibung der myelogenen Elemente überhaupt eine durchaus unbefriedigende. — Ueber diese immerhin mehr äusserlichen Mängel der Beschreibung liesse sich hinweggehen, wenn es eine sicher constatirte Thatsache wäre, dass die Form der Zellen ohne weiteres stets einen Rückschluss auf die primäre Erkrankung gestattete. Leider ist diese Vorfrage noch nicht definitiv entschieden, da der zur Zeit wohl bedeutendste Pathologe der Leukämie sich folgendermaassen*) äussert: „Eine Erklärung für die Thatsache dürfte sich aus der Virchow'schen Doctrin nur mit einigem Zwange ergeben, ebenso

*) Neumann, die medullare Leukämie.

wie auch mit derselben die von Virchow bereits selbst gemachte Beobachtung, dass bei ausgedehnten Erkrankungen der Lymphdrüsen „selbst die gleichzeitige Erkrankung der Milz nicht genügt, den eigenthümlichen Charakter zu verwischen, den die Entmischung des Blutes von den Lymphdrüsen aus erlangt,“ und dass ungekehrt bei bedeutenden Erkrankungen der Milz trotz gleichzeitiger Hypertrophien der Lymphdrüsen „lymphatische Elemente nicht gefunden werden,“ nicht ganz im Einklange steht, da doch in beiden Fällen die im Blute vorhandenen Zellen einen gemischten Charakter haben müssten. Berücksichtigen wir nun ferner, dass in meiner zweiten Beobachtung die hypertrophische Milz in ihrem Parenchym durchaus nicht derartige grosse Zellen enthielt, wie sie Virchow als charakteristisch für die lienale Leukämie hingestellt hat, sondern vielmehr mit denselben kleinen Elementen vollgepfropft war, wie sie in den Lymphdrüsen und auch im Blute sich vorfanden, so muss sich auch für diejenigen, welche an einem lienal-lymphatischen Ursprung der Leukämie festhalten, die Consequenz ergeben, dass die Qualität der im leukämischen Blute vorhandenen farblosen Zellen keinen bestimmten Rückschluss auf den Ursprungsort derselben gestattet, dass dieselbe vielmehr hauptsächlich abhängig ist von dem Charakter, welchen der hyperplastische Process in dem erkrankten Organe annimmt, oder genauer gesagt, die er daselbst erzeugt.“

Aus den kurzen Angaben, die wir gemacht haben, geht hervor, dass die Kenntnisse, die wir zur Zeit über das leukämische Blut und seine Semiotik haben, nur im geringen Grade befriedigend und eines weiteren Ausbaues dringend bedürftig sind. — Es kam nicht schwer halten über die Gründe dieser Erscheinung in's Klare zu kommen. Mangel an Sorgfalt war es wohl kaum, der eine gedeihliche Entwicklung unserer diesbezüglichen Kenntnisse gehindert hat; hiergegen sprechen die zahlreichen in der Literatur niedergelegten Hämoglobinbestimmungen und Zählbefunde, deren Ausführung bekanntlich grossen Zeitaufwand und Aufmerksamkeit erfordert. Wir werden nicht fehl greifen, wenn wir die Hauptschuld an diesen Verhältnissen dem Umstande beimessen, dass zur Zeit noch unsere Vorkenntnisse über die normalen Verhältnisse der Leukocythen, über ihre Ursprungsstätten, ihre Varietäten, ihre Schicksale durchaus noch zu keiner Klärung gelangt sind. Wenn auch schon vor langen Jahren Max Schultze darauf hingewiesen

hatte, dass die weissen Blutkörperchen keine morphologische Einheit bilden, sondern in mehrere Gruppen einzutheilen seien, so ist doch trotz dieser gewichtigen Anregung weder die Histologie noch die Klinik auf diesem Wege weiter fortgeschritten. Auch heute noch ist der Begriff der Leukocythen ein ganz unbestimmter und, wie Rindfleisch sich neulich ausdrückte, eine Art Omnibus, in dem alles Mögliche fährt.

In den letzten Jahren hat man allerdings, in's Besondere von Frankreich aus (Hayem, Pouchet), Versuche gemacht, in dieses Chaos ein gewisses Licht zu bringen und zwar eine Reihe neuer Namen, aber wenig positive Errungenschaften zu Tage gefördert.

Wenn wir uns nun fragen, wodurch an einem scheinbar so einfachen Gewebe, wie es das Blut darstellt, der Fleiss so vieler Untersucher gescheitert sei, so werden wir die Antwort darin finden, dass es die technische Schwierigkeit der Blutuntersuchung gewesen, welche die Hauptschuld getragen habe. Für eine oberflächliche Betrachtung giebt es allerdings nichts leichteres als eine Blutuntersuchung. Das frische Präparat ist leicht gewonnen und kann dann ohne Weiteres oder auch nach Zusatz gewisser Reagentien, in's Besondere von Essigsäure, untersucht werden. Dies ist auch der Weg, den die bis jetzt allgemein übliche hämatologische Forschung eingeschlagen hat, und bei dem sie, wie geschildert, ihren Zweck verfehlt hat.

Gerade diese Betrachtung veranlasste Ehrlich die moderne, zum Theil von ihm ansgebildete Methode der tinctorialen Behandlung zu diesem Zwecke zu verwenden. Die schönen Untersuchungen von Koch über Bacterienfärbung forderten dazu auf, zunächst Trockenpräparate des Blutes hierzu zu verwenden.

Die Resultate, die Ehrlich schon bei seinen ersten Versuchen mit Trockenpräparaten erhielt, waren in Betreff der weissen Blutkörperchen derart günstige, dass er sich nicht veranlasst sah, andere Verfahrungsweisen, wie Osmiumbehandlung, in Anwendung zu ziehen. Einigen Nachtheilen, die den durch blosses Antrocknen der Objecte gewonnenen Präparaten anhaften, in's Besondere dem, dass das Hämoglobin in der Mehrzahl der üblichen Färbungsmenstruen löslich sei, wusste Ehrlich dadurch zu begegnen, dass er die Trockenpräparate eine Stunde lang auf 120—130° C. erhitzte. Hierdurch werden nur die rothen Blutkörperchen und zwar derart modificirt, dass ihr Inhalt in Wasser, Glycerin etc. unlöslich wird, während die weissen in keinem wesentlichen Punkte eine Aende-

rung ihres tinctorialen Verhaltens erkennen lassen. An auf diese Weise vorbereiteten und passend tingirrten Blutpräparaten gelingt es jetzt ohne Weiteres Uebersichtsbilder von geradezu überraschender Schönheit zu gewinnen, Bilder, in denen die rothen Blutkörperchen, die Kernformation in ihren verschiedenen Formen und noch vieles Andere durch charakteristische Färbungsdifferenzen hervorgehoben ist.

Auf diesem Wege und durch die systematische Anwendung der von ihm aufgestellten Färbegruppen (saure, basische, neutrale) gelang es E. in der That Differenzen zwischen den verschiedenen Formen der Leukocythen aufzufinden.

Da die bei unserem Falle von Leukämie gemachten Beobachtungen grössten Theils auf den von E. durch diese Methode gewonnenen Resultaten beruhen, ist es vielleicht gestattet, dieselben hier in aller Kürze auseinander zu setzen und zwar in Rücksicht darauf, dass dieselben noch nicht in weitere Kreise gedrungen zu sein scheinen.

Zunächst constatirt E., dass im Leibe gewisser Zellen verschiedene zumeist rundliche Körnungen eingelagert seien, die durch ihr Verhalten zu gewissen Farbstoff-Gruppen charakterisirt und hierdurch leicht nachzuweisen waren. Er überzeugte sich weiterhin, dass diese Einschlüsse nicht von Aussen in die Zelle gelangt, sondern dass sie als ein secretorisches Product des Zellleibes anzusehen seien und sich am besten mit den bei den Pflanzen schon längst bekannten Krystalloiden vergleichen liessen. Besonders bemerkenswerth ist es, dass in einer Zelle nie Körnungen differenter Art nachzuweisen, sondern dass dieselbe, wo vorhanden, stets eine einheitliche sei.

Weiter ist zu bemerken, dass der Habitus der Zellen, welche die gleiche Körnung führen, ein ganz verschiedener sein kann, und dass es so durch die Anwesenheit der Körnung gelingt, Elemente, die durch morphologische Differenzen streng geschieden sind, als zusammengehörig zu erweisen. Gerade diese zelldefinirende Eigenschaft der Körnung bewog E., dieselbe als specifische Granulation zu bezeichnen. E. hat dieselben vorläufig in Ermangelung einer rationellen Systematik als α—ε-Körnungen bezeichnet.

Für das menschliche Blut kommen folgende Körnungen in Betracht:

1. Die α- oder eosinophile Körnung. Dieselbe ist von E. schon ausführlich geschildert. Sie ist zumeist grobkuglig, stark glänzend

und dadurch charakterisirt, dass sie sich in allen sauren Anilinfarben tingirt. Im normalen menschlichen Blute und bei acuter Leukocythose sind eosinophile Zellen nur in geringer Menge nachweisbar. Eine ansehnliche Vermehrung erfahren sie nach E. nur bei leukämischen Processen.

2. Die γ- oder Mastzellenkörnung. Dieselbe ist in allen basischen Anilinfarben tingibel. Sie ist im Allgemeinen ziemlich grob und wenig lichtglänzend. Bei niederen Thieren bietet sie im Blute einen constanten Befund, beim Menschen scheint sie unter normalen Verhältnissen fast vollständig zu fehlen und hier nach E. nur bei leukämischen Processen aufzutauchen.

3. Die δ-Körnung. Dieselbe färbt sich ebenfalls in Farbbasen, ist fein und in den grösseren mononucleären Elementen anzutreffen. Die Beschreibung dieser Körnung, in's Besondere ihre Differenzirung von der γ-Körnung wird demnächst von E. gegeben werden. Wir begnügen uns, dieselbe hier vorläufig zu signalisiren.

4. Die wichtigste aller Körnungen stellt die ε- oder neutrophile Körnung dar. Dieselbe ist in neutralen Farbkörpern tingibel, ist ausserordentlich fein und erfüllt auf's Dichteste alle polynucleären Elemente des Menschenblutes. Im Gegensatz hierzu scheint sie in den mononucleären Elementen fast vollkommen zu fehlen, während sie in den Elementen, welche den Uebergang von den mononucleären zu den polynucleären Elementen bilden, in spärlicher Menge anzufinden ist. E. schloss aus diesen Thatsachen, dass sich während der Circulation die mononucleären in die polynucleären umwandeln und dass erst bei der Reifung die ε-Körnung entstehe und sich dann entsprechend dem Fortschritte der Kernumbildung auf's Dichteste anhäufe.

Ausser diesen durch die Einschlüsse bedingten Differenzen, ist es E. gelungen, Zellen, die frei von Einschlüssen waren, durch specifische Färbeigenschaften ihres Protoplasmas zu charakterisiren. Auch wir werden gelegentlich der Beschreibung unserer Präparate einige der hier bezüglichen Facta erwähnen müssen und merken, dass ihre Würdigung und weitere Bearbeitung von E. erfolgt.

Wir geben nun zunächst die Krankengeschichte und den Obductionsbefund, sowie die Epikrise und werden hieran die ausführlichen Resultate der Blutuntersuchungen anschliessen.

Krankengeschichte.

Anamnese. Patientin, eine 36 Jahre alte Frau, Xpara, will früher stets gesund gewesen sein. Im Juni 1879 bemerkte sie in der linken Seite des Leibes eine Geschwulst, die im Anfang nicht schmerzhaft war und die sie, da zu gleicher Zeit die Menstruation sistirte, als Zeichen der Schwangerschaft auffasste. Erst im December traten Schmerzen im Tumor auf, die sie der Klinik zuführten. Nachträglich ist zu bemerken, dass die Frau wenig intelligent und, wie so häufig in den niederen Ständen, ihrem körperlichen Befinden geringe Aufmerksamkeit zugewandt hat.

Status vom 14. December. Patientin ist eine mittelgrosse Frau von starkem Knochenbau, relativ atrophischer Muskulatur und geringem Fettpolster. Die sichtbaren Schleimhäute sind im geringen Maasse anämisch. Nirgends Exantheme, nirgends Oedeme. Die der Palpation zugänglichen Drüsen, die Occipital-, Axillar- und Inguinaldrüsen zeigen deutliche gleichmässige Anschwelllung zu mässiger Grösse.

Die Untersuchung des Thorax ergiebt weder percutorisch noch auscultatorisch von der Norm Abweichendes, nur fällt auf, dass das Sternum bei der Percussion in seinen unteren Partien mässig schmerzhaft ist.

Der Spitzenstoss ist im V. Intercostalraum innerhalb der Linea mammillaris zu fühlen und von gewöhnlicher Resistenz. Die Herzdämpfung beginnt in der Linea parasternalis sinistra über der III. Rippe und erreicht entsprechend dem Spitzenstoss die Lin. mammill. an der V. Rippe. Nach rechts überschreitet sie nicht die Mitte des Sternums. Herztöne rein.

Die Lungen ergeben überall lauten Schall. Der linke Lungenrand steht etwa zwei Finger höher als der rechte und es erhält sich diese Differenz auch bei den normal ausgiebigen inspiratorischen Verschiebungen.

Das Abdomen ist mässig stark hervorgewölbt und zwar links auffallend mehr als rechts; dem entsprechend ist es rechts leicht eindrückbar, während die linke Seite von einem colossalen Milztumor ausgefüllt wird, der von weicher, stellenweise sogar fast fluctuirender Beschaffenheit ist, und dessen glatten Rand und die charakteristische Form und Incisur man ohne Weiteres palpiren kann. Die obere Grenze des Tumors ergiebt sich percutorisch folgendermaassen: Bis zur Linea mammillaris geht die Dämpfung in

die Herzdämpfung über, von hier nach links wird sie frei und schneidet in der Lin. axill. ant. den oberen Rand der VI., in der Lin. axill. post. den der V. Rippe. Nach vorn und unten reicht der Tumor bis zur Spina ossis ilei ant sup., nach vorn und rechts tangirt er mit seiner grössten Circumferenz die Medianlinie. Faradisation ist ohne Einfluss auf die Grenzen des Tumors.

Die Leberdämpfung ist nicht vergrössert. Das Organ selbst überschreitet in der Lin. mammill. weder percutorisch noch palpatorisch den Rippenbogen.

Von Seiten der Geschlechtsorgane liegen keine Complicationen vor, der Uterus ist von entsprechender Grösse und retroflectirt. Der Urin wird in spärlicher Menge entleert, ist von dunkelgelber Farbe, enthält mässige Mengen Eiweiss und lässt beim Stehen ein weisslichgelbes, mehliges Sediment fallen, welches die Murexidprobe giebt und sich mikroskopisch als amorphes Pulver darstellt. An geformten Elementen ist der Urin sehr arm. Man findet nur vereinzelte Leukocythen und Cylinder, welche mit dichten Uraten besetzt sind.

Puls 96, gleichmässig und von guter Spannung. Respiration 22. Temperatur früh 38,5. Abends 39,0. In den Augen finden sich beiderseits, besonders in den peripheren Partien, einzelne frischrothe Blutungen mit typischen weissen Centren; sonst bis auf eine deutliche Blässe der Gefässe nichts Abnormes. Die weitere Krankenbetrachtung wollen wir in der Kürze dahin zusammenfassen, dass auch in den nächsten Tagen mässig hohes Fieber von irregulärem Typus beobachtet wurde.

	Morgens.	Abends.
14. December	38,5	39,0
15. »	37,4	38,4
16. »	37,8	38,2
17. »	38,2	38,3
18. »	37,2	38,8
19. »	39,2	37,8

Schon in den ersten Tagen der Beobachtung war Patientin halb benommen und lag den Tag über, leise vor sich hinstöhnend, theilnahmslos im Bett und liess Stuhl und Urin unter sich, während sie Nachts unruhig wurde, viel sprach und das Bett verlassen wollte. In den letzten Tagen fiel ein ausserordentlich schneller Kräfteverfall auf. Der Puls beschleunigte sich bis zu 110 Schlägen und die Respiration bis zu 30. Der Leib wurde zugleich auf-

getrieben und auf Druck empfindlich. Kein Erbrechen. Der Stuhl zeigte, soweit er untersucht werden konnte, nur einen einfachen diarrhoischen Charakter. Der Exitus erfolgte in der Nacht vom 19. zum 20., ohne dass weitere Complicationen zur Beobachtung gekommen sind.

Obductionsbericht (Herr D. Grawitz).

Die Haut der grossen, kräftig gebauten Leiche ist blass, icterisch, das Fettpolster mässig stark, Muskulatur hellroth.

Das Herz von hellrother Substanz ist mässig gross. Der rechte Ventrikel weit, der linke contrahirt. Beide enthalten Speckgerinnsel, welche stellenweise eiterartig aussehen. Auf dem einen Segel der Valvula mitralis zeigt sich ein fast kirschgrosser, graurother, weicher Körper, welcher dem Gewebe fest anhaftet. Das Klappengewebe unter demselben ist verdickt, ebenso die Sehnenfäden, im Uebrigen sind die Klappen intact. — Die Lungen sind voluminös, frei beweglich, mässig blutreich, lufthaltig, etwas ödematös. — Das Gehirn blass und feucht ohne sonstige bemerkenswerthe Eigenschaften. — Bei Eröffnung der Bauchhöhle zeigt sich in derselben eine reichliche Menge grau-rother, trüber Flüssigkeit. Die Darmschlingen sind mit eitrig fibrinösen Auflagerungen bedeckt und verklebt. — Die Milz ist sehr gross und fühlt sich weich, fast fluctuirend an. Die Pulpa ist dunkelroth und ausserordentlich weich, Trabekeln nicht erkennbar*). — Die ebenfalls vergrösserten Nieren mit glatter Oberfläche zeigen auf dem Durchschnitt rothe mehr der Marksubstanz angehörende Knoten. Die Rindensubstanz ist leicht getrübt. — Die Harnblase ist intact, der Uterus 10 Ctm. lang, sehr dickwandig, die Ovarien von gewöhnlicher Grösse. — Die Leber stark vergrössert, weist auf der Convexität ihres linken Lappens eine zackige, mehr als thalergrosse, schmutzig röthlich-graue, opake Stelle auf. Ein Durchschnitt dieser Stelle zeigte einen grossen, in die Tiefe reichenden Herd von schwammig-weichem, gelblich-rothem, hier und da gründlich entfärbtem Parenchym, das von einer gelben Demarcationszone begrenzt wird. Ausser diesem grossen Infarct bemerkt man noch mehrfache kleinere von ebensolcher Beschaffenheit. Die zuführenden Arterien und Pfortadersätze sind frei, auch in den Gallengän-

*) Die während der Obduction genommenen Maasse der Milz sind leider im Sectionsprotokoll nicht vermerkt worden.

gen sind makroskopisch keine Veränderungen nachzuweisen. Mikroskopisch erweist sich das Leberparenchym im Bereich der Herde körnig zerfallen. Micrococcen sind am frischen Object nicht aufgefunden worden. Die gelbe Demarcationslinie besteht aus Eiterzellen. — Der Dickdarm lässt eine länger bestehende Diphtherie erkennen. Hier und da beginnt schon die Narbenbildung. Der Dünndarm zeigt frische oberflächliche diphtheritische Geschwüre. — Die Mesenterial-, Inguinal-, Axillar- und Cervicaldrüsen sind geschwollen. — Das Mark der grossen Röhrenknochen ist von oben bis unten von trüber, schmutzig grau-grünlicher Farbe, sehr blutarm, weich. Nur einzelne Inseln von gelbem Fettmark liegen in den Epiphysen. Die Spongiosa ist sehr dicht und zeigt hier und da sklerotische Stellen und dicke Platten längs der Corticalis der Diaphysen. Mikroskopisch besteht das Mark aus Rundzellen grösserer und kleiner Art. Dieselben sind dunkel granulirt. Krystalle sind nicht aufzufinden.

Epikrise.

Wie aus dem eben mitgetheilten Obductionsbericht hervorgeht, ist durch die Autopsie im Wesentlichen die intra vitam gestellte Diagnose bestätigt, und sind nebenbei noch eine Reihe schwerer Veränderungen aufgedeckt worden, welche mit der Leukämie nur in einem lockeren Zusammenhange zu stehen scheinen, ich meine die Endocarditis ulcerosa und ihre Consequenzen, die multiplen Infarcte. Die einzelnen Krankheitsprocesse gruppiren sich am besten in folgender Weise:

Wir stehen um so weniger an, die chronische Dysenterie, welche, wie die Präparate zeigten, schon sehr lange bestand, für den Ausgangspunkt des ganzen Processes anzusehen, als bekannter Weise chronische ulceröse Darmerkrankungen eins der wenigen sicher gestellten ätiologischen Momente der Leukämie bilden. Die subsequente leukämische Erkrankung entsprach im Ganzen den gewöhnlich vorkommenden Befunden. Wir fanden die typische Colossalmilz, wir fanden die allgemeine Drüsenschwellung und eine weit verbreitete Affection des Knochenmarkes. Bekanntlich kommen bei Leukämie zwei Formen der Knochenmarkserkrankung vor, die von Neumann und wohl mit Recht als die lymphadenoide und pyoide geschieden worden sind. Die bei unserem Falle gefundenen Verhältnisse entsprachen vollständig dem Bilde, welches Neumann für die letztere, die pyoide Form, gegeben hat.

Die Endocarditis ulcerosa muss als eine ganz recente Erkrankung, welche vielleicht im Ganzen 14 Tage bestand, angesehen werden. Dass sich die maligne mycotische Endocarditis auf eine schon lange bestehende benigne Endocarditis superponirt habe, ist nicht wahrscheinlich. Hiergegen sprachen die Beschaffenheit der ergriffenen Klappen, die nichts von chronischen Processen erkennen liessen, und der Mangel aller Befunde, welche, wie die Hypertrophie des rechten Ventrikels und Stauungserscheinungen, auf Circulationshemmungen zu beziehen sind. Die ausgedehnten Infarcte, die in den Nieren, die in der Leber und von E. auch in der Milz gefunden wurden, sind selbstverständlich auf losgerissene Emboli zu beziehen. Ebenso leitete sich auch die frische eitrige Peritonitis, für die die Section keine Ursache auffand, von der Endocarditis ulcerosa ab, indem es E. gelang, in feinen und gröberen Gefässen der Aa. messeraicae kleinere und grössere Emboli nachzuweisen.

Zum Schluss noch ein Wort über die Ursache, die es verhinderte, dass die Endocarditis ulcerosa und ihre Folgen, besonders die Peritonitis schon intra vitam diagnosticirt wurden. Jedem, der eine Reihe von Fällen von Endocarditis ulcerosa beobachtet, wird es bekannt sein, dass dieselben häufig ohne die physikalischen Symptome einer Klappenaffection verlaufen können. Zahlreiche Beobachtungen, die von guten und besten Autoren herrühren, lassen diese immerhin schwer erklärbare Thatsache als vollkommen sicher gestellt erscheinen. Auch in unserem Falle war es nicht möglich, eine Klappenerkrankung zu constatiren, da Geräusche vollkommen fehlten, und die Infarcte sich durch ihren Sitz vollständig der Diagnostik entzogen. Die Erkennung der Peritonitis wurde besonders dadurch gehindert, dass ihre Entstehung erst in die allerletzten Krankheitstage, in denen die Patientin geistig und körperlich für eine genaue Untersuchung vollständig ungeeignet war, zu verlegen ist. Weiter ist zu bedenken, dass einige Cardinalsymptome der Peritonitis, wie die spontanen Schmerzen und das Erbrechen, hier vollkommen fehlten, dass die Temperaturcuve keinen Hinweis auf eine neue Schwererkrankung gab, und dass die Beschaffenheit des Pulses sich sehr gut aus dem schon vorher beobachteten Allgemeinzustand erklären liess. Bei diesem Stande der Dinge wäre es sehr gewagt gewesen, aus einer leichten Auftreibung des Leibes und einer leichten Druckempfindlichkeit auf eine eitrige Peritonitis schliessen zu wollen.

Blutuntersuchung.

Wir wenden uns jetzt zu dem wichtigsten Theil, nämlich zu den Erfahrungen, die wir aus der tinctorialen Untersuchung der Blutproben gewonnen haben.

Die von mir zu beschreibenden Präparate sind von E. dargestellt und von mir in Gemeinschaft mit ihm durchmustert worden. Wir möchten im Voraus erwähnen, dass der von uns beschriebene Fall der erste ist, bei dem an der Hand der modernen tinctorialen Technik die Gesammtheit der Blutbefunde in allen ihren charakteristischen Differenzen ausgeführt ist. Um spätere Nachuntersuchungen zu erleichtern, halten wir es für zweckmässig, hier bei den einzelnen Präparaten auch die Herstellung der verwandten Färbungsflüssigkeiten anzugeben. Bei der Beschreibung der Präparate werden wir soweit es möglich ist, die einzelnen Zellen durch gleiche Gruppirung hervorzuheben suchen.

I. Farbbasen.

A. Scharlach. Es wurde ein von der Berliner Aktiengesellschaft für Anilinfabrikation unter dem Namen Scharlach I in den Handel gebrachter Farbstoff verwandt. Derselbe ist zuerst von E. histologisch verwerthet und als das Gemenge zweier basischen Farbstoffe, eines rothen und eines gelben, erkannt worden. Zur Färbung wurde eine Lösung benutzt, die aus gleichen Voluminibus von Wasser und Glycerin bestand und mit dem Farbstoff gesättigt war.

An dem Präparat zeigt sich zunächst, dass das Hämoglobin in charakteristischer Weise gelb gefärbt ist, während die anderen Elemente, soweit sie tingirt sind, den rothen Farbstoff aufgenommen haben. Mikroskopisch lassen sich folgende Elemente unterscheiden:

1. Zellen, deren Durchmesser zu dem der rothen im Verhältniss von 5:3 steht, und deren Protoplasma im Verhältniss zu den Kerngebilden reichlich entwickelt und vollkommen ungefärbt ist. Dieses Kerngebilde resp. die Kerne ist intensiv und rein roth tingirt. Zumeist finden wir Kernfiguren, die den von E. bei den polynucleären Elementen geschilderten entsprechen, d. h. zumeist handelt es sich um Kernstäbe, die bald **S**förmig, bald **E**förmig, bald **Y**förmig, bald in unbeschreiblich bizarrer Weise arangirt sind. Nebenher finden sich auch Zellen, in denen der Kernstab in meh-

rere, 3—4 isolirte oder durch ganz feine Kernfäden zusammenhängende rundliche und kleinere Kerne zerfallen ist.

2. Zellen, deren Durchmesser etwa um das doppelte bis dreifache den der rothen übertrifft, und die einen grossen ovoiden Kern und ein im Verhältniss hierzu wenig entwickeltes Protoplasma besitzen. Dasselbe ist schwach roth gefärbt. Desgleichen sind auch die Kerne nur wenig tingirt, jedenfalls nicht so intensiv als diejenigen der Zellen der 1. Gruppe. An geeigneten Stellen merkt man, dass sich das Protoplasma allseits von dem central gelegenen Kerne retrahirt hat, und dass zwischen beiden ein heller schalenförmiger Raum bestehe.

3. Uebergangsformen zwischen den beiden beschriebenen Formen.

4. Kleine Zwergkörperchen, die bald kleiner als die rothen Blutkörperchen sind, bald diese an Grösse erreichen, und die theils dem mononucleären, theils dem polynucleären Typus entsprechen. Eine ausführliche Beschreibung dieser Elemente werden wir bei späteren Blutbefunden geben.

5. Sehr grosse mononucleäre Elemente, die ein intensiv rothes Protoplasma haben, und deren ovoider Kern schwach mit einem Stich in's Gelbe tingirt ist. Kleine derartige Elemente kommen ebenfalls wenn auch relativ selten, vor.

6. Kernhaltige rothe Blutkörperchen von normoblastischem Typus (E). Der Kern ist eigenthümlich glänzend und maximal roth gefärbt. Das Stroma zeigt gegenüber dem Hämoglobin der übrigen rothen Blutscheiben einen deutlichen Stich ins Rothe.

Hervorzuheben ist, dass das Verhältniss der rothen zu den weissen Blutkörperchen sich ins Gesammt ungefähr so herausstellte, dass auf 5 rothe ein weisses kam. Von den weissen sind die sub 1. und 2. geschilderten Formen die bei Weitem vorherrschenden, sodann folgen die sub 3. geschilderten Uebergänge. Die Zwergkörperchen, die grossen, intensiv fuchsig gefärbten Zellen, waren keine häufigen Befunde, ebenso die rothen kernhaltigen Blutkörperchen.

B. Unreines Methylgrün. Dasselbe war wie E. nachweisen konnte von der Fabrikation aus mit ganz geringen Mengen Methylviolett verunreinigt. Bei der Färbung des Präparates zeigte es sich, dass das Hämoglobin einen ganz leichten Stich ins Bläuliche angenommen hatte, während die Kerne eine deutliche, wenn auch

schwache, reine Grünfärbung aufwiesen und zwar derart, dass die polynucleären Kerne sich intensiver tingirten als die mononucleären. An diesem Präparat, welches durch seine schwache Färbung sich der von E. als maximalen Entfärbung bezeichneten Stufe näherte, war es leicht, einzelne sehr spärlich vorkommende Zellen aufzufinden, deren Protoplasma eine schmutzig grün-schwärzliche, ungleiche und nicht gerade dicht gesäete Körnung, welche der γ- oder Mastzellkörnung entspricht, führte. Die Grösse der Zellen war nicht bedeutend. Der Kern mononucleär und central gelagert.

C. Färbung mit Methylgrün-Fuchsin. Die Lösung war derart hergestellt, dass in 1 Liter einer concentrirten Lösung von chemisch reinem, krystallisirtem Methylgrün 25 Ccm. einer gesättigten alkoholischen Fuchsinlösung gegeben wurden.

In dem Präparat zeigte das Hämoglobin einen deutlichen Orangeton, die Kerne eine grüne und andere Elemente je nach ihrer Natur eine vom Roth bis Violett variirende Färbung.

Man unterschied:

1. Polynucleäre Zellen von normaler Grösse, die ein scheinbar homogenes, bald stärker, bald schwächer geröthetes Protoplasma und die intensiv grün gefärbte Kernfigur aufweisen.

2. Grössere mononukleäre Zellen, deren Kern und Protoplasma mehr oder weniger roth-violett tingirt ist. Häufig findet man in ihnen eine feinere rein intensiv violett gefärbte Körnung, die von E. als δ-Körnung aufgefasst wurde.

3. Uebergangsformen zwischen 1 und 2.

4. Zwergkörperchen. a) Die mononucleäre Form ist dadurch ausgezeichnet, dass ihr schalenförmiges Protoplasma eine intensive Fuchsröthe angenommen hat, während ihr Kern eine intensive Grünfärbung aufweist. b) Polynucleäre Formen mit lebhaft grüner Kernfigur und ziemlich stark geröthetem Protoplasma.

5. Vereinzelte Mastzellen mit leuchtend rother Färbung der Körnung.

6. Keine Bakterien.

D. Färbung mit Methylenblau. Das Hämoglobin hat sich nicht tingirt, die Kerne sind intensiv und rein blau gefärbt und zwar die polynucleären stärker, als die mononukleären. Das Protoplasma der polynukleären ist wasserklar, während das der mononucleären eine leicht ins Violette ziehende Blaufärbung zeigt, die nicht homogen, sondern durch die Anwesenheit eines feinen wohl

protoplasmatischen Netzsystems bedingt zu sein scheint. Es ist daher nicht möglich, in diesen Zellen zu eruiren, ob das Protoplasma Körnungen führt.

II. Saure Farbstoffe.

Wir beschreiben von den mit sauren Farbstoffen behandelten Präparaten nur ein einziges, da an diesem alle Verhältnisse klar zu Tage liegen. Wir haben ein Glycerin angewandt, welches mit Indulin, Eosin und Aurantia gesättigt war. Dieses Gemisch ist schon von E. als sehr zweckmässig zur Darstellung der eosinophilen Zellen angegeben worden. An unserem Präparate war das Hämoglobin rein pomeranzenfarben, die Kerne schwärzlich und zwar vom dunklen Schwarz bis zum hellen Grau-Schwarz tingirt. Es finden sich folgende Zellformen.

1. Polynukleäre Zellen von normaler Grösse, deren Kern intensiv grau-schwarz tingirt ist. Ihr Protoplasma zeigt einen leicht graulichen Schimmer, jedoch derart, dass die Kerne sich sehr schön von ihm abheben.

2. Grosse mononucleäre Elemente, deren grosser ovoider Kern schwach gräulich und deren Protoplasma ebenfalls schwach gräulich mit einem leichten Stich ins Röthliche gefärbt ist. Es geht hieraus hervor, dass es im Allgemeinen nicht leicht ist, hier Kern und Protoplasma auseinander zu halten. Erleichtert wird dies dadurch, dass das Protoplasma an dünnen Stellen des Präparates sich vom Kern retrahirt hat, und dass so zwischen beiden ein hellerer schalenförmiger Raum nachweisbar ist.

3. Uebergangsformen zwischen 1 und 2.

4. Zwergelemente. a) Kleine mononucleäre. Ihr Kern ist gross, ovoid und im Gegegensatz zu dem der grossen polynucleären Elemente relativ intensiv tingirt. Das Protoplasma ist ganz hyalin und hat manchmal einen leichlen Stich in's Grau-Gelbe, sodass es gewisser Aufmerksamkeit bedarf, um sie mit Sicherheit von den kernhaltigen rothen Blutkörperchen zu unterscheiden. b) Kleine polynucleäre Elemente, deren Kernfigur intensiv schwärzlich, und deren Protoplasma eine schmutzige Mischfarbe von mässiger Intensität zeigt.

5. Eosinophile Zellen in ziemlich reichlicher Anzahl. Die Körnung ist kuglig, gleichmässig und intensiv roth gefärbt; die Kerne sind im Allgemeinen schwach tingirt. Letzterer Umstand macht es im Verein damit, dass die dichte Körnung häufig die

Kerne vollkommen verdeckt, oft sehr schwer, bei gewissen dieser Zellen etwas über die Kernform auszusagen. Dennoch haben wir uns davon überzeugen können, dass die Kerne im Allgemeinen im Verhältniss zum Protoplasma klein und bald einfach und dann grösser, bald mehrfach und kleiner sind. Ihre Lage war in der Mehrzahl der Fälle central oder leicht excentrisch. Typische Formen der Morula, wie sie E. aus dem Froschblut beschrieben, kamen vor, waren aber nicht häufig. Durchschnittlich war die Grösse der eosinophilen Zellen eine sehr beträchtliche, indem sie die Grösse der sub 2. geschilderten Elemente erreichte, resp. noch übertraf. Daneben kommen allerdings auch kleinere und kleinste Formen vor.

6. Kernhaltige rothe Blutkörperchen mit intensiv schwarzen Kernen. Keine Bacterien!

III. Neutrale Farbstoffe.

Zur Färbung wurde folgende Lösung verwandt:
Säure-Fuchsin (gesättigte Lösung) 150 Ccm.
Methylgrün (concentrirte Lösung) 25 Ccm.
Alcohol. abs. 50 Ccm.
Aq. dest. 500 Ccm.

Die Lösung war schon vor längerer Zeit bereitet und hatte einen geringen Niederschlag abgesetzt. Es war daher nothwendig, um eine klare Lösung zu erhalten, die Flüssigkeit mittelst einer Pipette aus der Mitte der Flasche zu entnehmen.

An diesem Präparat war das Hämoglobin gelb mit einem Stich in's Röthliche, die Kerne blass grün gefärbt. Es fanden sich folgende Arten von Elementen:

1. Normale polynucleäre Zellen, mit dichtester intensiv violett gefärbter ε-Körnung.

2. Mononucleäre Elemente, die einen ganz blassgrünen Kern haben und deren Protoplasma in der Mehrzal der Fälle dichte ε-Körnung führt.

3. Uebergangsformen zwischen 1 und 2.

4. Zwergkörperchen. a) Mononucleäre. Dieselben sind bald ganz frei von Körnung, bald enthalten sie eine geringe, bald eine dichte neutrophile Körnung. 2) Polynucleäre mit reichlicher ε-Körnung.

5. Eosinophile Zellen. Dieselben lassen sich von der vorher geschilderten Form leicht dadurch unterscheiden, dass a) die Kör-

nung weit gröber ist und dass b) ihr Farbenton durch einen Stich in's Bläuliche von dem der Neutrophilen differirt.

6. Kernhaltige rothe Blutkörperchen, keine Bacterien, keine Poikylocyten.

Leider gestattet uns die Beschränktheit des Raumes nicht, in gleich ausgedehnter Weise auf die Untersuchung der Organe einzugehen und müssen wir uns mit der Erwähnung der Hauptsache genügen. Resümiren wir die durch die einzelnen Färbungsmethoden gefundenen Resultate, so haben wir folgende Elemente im Blut nachgewiesen:

1. Polynucleäre Zellen, die in ihrer Grösse, durch die Art der Kerne und durch die Anwesenheit einer dichten neutrophilen Körnung mit den gewöhnlichen polynucleären Leukocyten des normalen Blutes vollkommen identificirt werden können.

2. Mononucleäre Elemente, die durch die Form und die Tinctionseigenschaften des Kernes und des Protoplasmas und in ihren Grössenverhältnisse mit den unter normalen Verhältnissen im Blute vorkommenden und von E. geschilderten mononucleären Elementen übereinstimmen. Der einzige wesentliche Unterschied besteht darin, dass die mononucleären Zellen des Menschenblutes constant frei von jeder ε-Körnung sind, während sie in unserem Falle auf's Dichteste damit erfüllt waren.

3. Uebergangsformen zwischen 1 und 2, die sich von den normal vorkommenden durch die Reichhaltigkeit der ε-Körnung unterschieden.

4. Kleine weisse Elemente, die bald eine mononucleäre, bald eine polynucleäre Kernfigur aufweisen.

E. hat, wie er mir privatim mittheilte, schon lange das tinctoriale Verhalten der unter normalen Verhältnissen vorkommenden kleinen mononucleären Zellen erforscht und hier stets das eigenthümliche Verhalten gegen Fuchsingrün constatirt, wie wir es bei unserem Falle geschildert haben. Dagegen fand er unter normalen Verhältnissen in diesen mononucleären Zwergkörperchen nie ε-Granulationen, die ja bei unserem Falle, wie geschildert, vorhanden waren.

5. Eosinophile Zellen mit allen ihren von E. geschilderten Charakteren in ziemlich reichlicher Anzahl.

6. Spärliche typische Mastzellen.

7. Kernhaltige rothe Blutkörperchen in geringer Anzahl.

8. Vollkommene Abwesenheit von Bacterien.

Für Keinen, der die vorher gegebenen Definitionen Mosler's gelesen hat, kann es irgend einem Zweifel unterworfen sein, dass die sub 1, 2 und 3 geschilderten Elemente als lienale, die sub 4 geschilderten Zwergkörperchen als lymphoide Blutkörperchen im Sinne Virchow's zu bezeichnen seien. Wir haben nun, um die Richtigkeit dieser Theorien zu prüfen, die blutbereitenden Organe auf diese Verhältnisse hin untersucht, und können versichern, dass die angeblich lienalen Elemente, nämlich die sub 1, 2 und 3 geschilderten Formen insgesammt dem Knochenmark entstammen, indem wir Rippen- und Femurmark mit Elementen vollgestopft fanden, die in ihrem Habitus und der dichten ε-Körnung mit den im Blute aufgefundenen und sub 2 beschriebenen mononucleären Elementen übereinstimmten.

Die Milz dagegen enthielt nur so viel neutrophile Zellen, als ungefähr dem Blutgehalt entsprach. Wir können somit für unseren Fall der Eintheilung Virchow's nicht beitreten, da die angeblich lienalen Elemente hier evidenter Weise dem Knochenmark entstammten.

Die eosinophilen Zellen und die kernhaltigen rothen sind wohl ebenfalls auf das Knochenmark zu beziehen, wenigstens konnten wir beide darin in entsprechender Menge nachweisen.

Höchst interessant waren die Verhältnisse, die wir in der Milz fanden. Trotzdem dieselbe kurze Zeit nach dem Tode, ca. 12 Stunden, zur Untersuchung kam, trotz der herrschenden Kälte hatte sich doch auch in den Theilen, die central gelegen und von den Infarcten entfernt waren, eine beträchtliche Zersetzung eingestellt, die sich an Trockenpräparaten durch folgende Zeichen kund gab:

1. Dem Auftreten von geradezu colossalen Mengen kugliger, mässig grosser Coccen, die bald vereinzelt an einander gelagert, bald zu grossen Haufen vereint waren.

2. Dem Auftreten zahlreicher Charkot'scher Krystalle.

3. Einer durch Tinktionsmethoden leicht nachweisbaren verringerten Färbefähigkeit der zelligen Elemente in's Besondere der Kerne.

Bei den Umständen, unter denen die Sektion stattfand, können wir unmöglich die hier zur Beobachtung gelangten Mikroorganismen als einfach postmortale Produkte auffassen, sondern müssen annehmen, dass dieselben, vielleicht in geringerer Menge schon in der lebenden Milz präexistirt haben. Hierfür spricht auch der Umstand,

dass wir dieselben Coccen, wenn auch vereinzelt an anderen Stellen z. B. im Rippenmark nachweisen konnten.

Wenn wir nun bedenken, dass wir mit denselben Methoden (Methylenblau, Scharlach etc.), durch die wir in der Milz ohne Weiteres diese Coccen nachweisen konnten, zahlreiche Blutpräparate mit durchaus negativem Erfolge untersucht haben, so scheint uns daraus hervorzugehen, wie wenig Werth bei bakterioskopischen Untersuchungen des Blutes einem negativen Befunde zuzumessen sei. Es können, und dies lehrt unser Fall auf's Deutlichste, grosse Organe, wie z. B. unsere Kolossalmilz, auf's Dichteste mit Bakterien erfüllt sein, ohne dass auch die gewissenhafteste Untersuchung irgend welche Coccen im Blute nachweisen kann. Es geht daraus hervor, wie thöricht der von gewisser Seite gemachte Versuch ist, die bakteritische Natur gewisser Erkrankungen, z. B. des Puerperalfiebers durch eine negative Blutuntersuchung infestiren zu wollen.

Zum Schluss noch ein Wort darüber, worin wir den Hauptwerth unserer Untersuchungen finden. Wir finden denselben weder in dem Nachweis der eosinophilen und Mastzellen, noch in dem der Bakterien. Weit wichtiger erscheint uns, dass wir in allen mononucleären Elementen ε-Körnung nachweisen konnten. E. hat auf Grund von zahlreichen Blutuntersuchungen, die bei verschiedenen Krankheitsprozessen angestellt wurden, angegeben, dass die mononucleären Elemente stets frei von ε-Körnung waren, und dass erst, wenn der Kern sich zur polynucleären Form umbilde, ε-Körnung im Zellleibe auftrete und sich darin entsprechend den Fortschritten der Kernumbildung anhäufe. Die Leukämie scheint, soweit E's. Erfahrungen reichen, die einzige Krankheit zu sein, bei der von diesem Gesetze eine Ausnahme Statt findet. Weitere Untersuchungen mit denen E. beschäftigt ist, werden zeigen, ob dieses Verhalten ein konstantes sei, und welche diagnostische Tragweite ihr in's Besondere für die jetzt nicht zu erkennenden Anfangsformen der Leukämie beizumessen sei.

VI.

Ueber Eosinophile Zellen.

Von

Dr. Gustav Schwarze.

(Inaugural-Dissertation, am 10. August 1880.)

Einleitung.

Als Virchow vor etwa 35 Jahren den Satz aussprach „ich vindicire für die weissen Blutkörperchen eine Stelle in der Pathologie“ (cf. Cellular-Pathologie pag. 189) lenkte er die Aufmerksamkeit der medicinischen Welt auf Elemente, die bis dahin ziemlich unbeachtet gewesen waren.

So wichtig aber auch die Befunde dieses Forschers über die leukaemischen Blutveränderungen gewesen sind, so waren sie allein damals nicht im Stande, den Leucocyten in der allgemeinen Anschauung die bedeutungsvolle Rolle anzuweisen, welche sie jetzt einnehmen. Dazu bedurfte es erst noch der Entdeckungen Cohnheims, welcher die Wichtigkeit der weissen Blutkörperchen bei der Mehrzahl der pathologischen Vorgänge, nämlich bei der Entzündung und Eiterung, klar legte. Grade die eminente Bedeutung der Leucocyten bei diesen Processen musste dazu drängen, sich näher mit ihnen zu beschäftigen. Hier galt es zunächst, erst einmal die Vorfrage zu erledigen, ob die im normalen Blut circulirenden farblosen Elemente überhaupt eine morphologische Einheit darstellten.

Schon die ersten Beobachter auf diesem Gebiet sahen, dass im Blute zweierlei farblose Elemente circulirten, nämlich Zellen mit einem grossen, mehr weniger ovoiden Kern und solche mit mehreren Kernen.

Mit intuitivem Verständniss hat aber Virchow schon vor langer Zeit in der Cellularpathologie hervorgehoben, dass diese Differenzen nicht die Aufstellung zweier verschiedener Typen der besprochenen Elemente rechtfertigten, sondern dass sie nur verschiedene Entwicklungsstufen derselben Zellen darstellten und zwar

der Art, dass die einkernige Form die primäre, die mehrkernige die spätere sei. Diese allerdings sehr wichtige und geistreiche Idee ist jedoch viel zu allgemein, als dass sie zur Erklärung der verschiedenen Formen von Leucocyten, welche sich bei Leucocytose und Leukaemie finden, in irgend einer Weise ausreichte. Es kommen nämlich bei diesen Processen im Blute sehr verschiedene Elemente vor, bald kleine ovoide Kerne mit schmalem Protoplasmahof, bald grosse Elemente mit grossem ovoidem Kern, bald grössere oder kleinere mit multiplen Kernen. Selbst wenn wir hier die verschiedene Art des Protoplasmas, das sich bald als fein gekörnt, bald grobe Körnung führend, bald als homogen, präsentirt —, bei Seite lassen, so fiel es doch namentlich sehr schwer, für die Differenz in den Grössenverhältnissen der kleinen mononucleären, der mittelgrossen polynucleären und der sehr grossen mononucleären Zellen eine ausreichende Erklärung zu finden. Man nahm deshalb mit Virchow an, dass die kleinen Formen als Producte den Lymphdrüsen, die grossen als Producte der Milz zu betrachten seien. — Woher jedoch die im normalen Blut circulirenden, mittelgrossen polynucleären Elemente stammten, darüber hat uns weder Virchow, noch einer der späteren Untersucher Aufschluss gegeben.

In dieser Beziehung sind also die Ergebnisse der pathologischen Anatomie ziemlich unbefriedigend. Denn wenn sie uns auch einerseits die Idee der Metamorphose der mononucleären Elemente in polynucleäre angiebt, und uns andrerseits die verschiedene Morphologie der aus verschiedenen Organen stammenden Leucocyten kennen lehrt, so lässt sie uns vollständig im Dunkeln, wie sich diese beiden Systeme mit einander vereinigen lassen und namentlich, woher die gewöhnlichen mononucleären Elemente entstehen.

Auch die Versuche der normalen Histologie, nach der Morphologie der farblosen Blutkörperchen eine genaue Differenzirung derselben zu ermöglichen, haben zu keinem Resultate geführt. Zwar unterschied schon Max Schultze 4 Formen; es würde jedoch hier zu weit führen, auseinanderzusetzen, weshalb seine Eintheilung für die klinische Blutuntersuchung keinen festen Boden gewann.

Die grosse Anzahl weiterer Misserfolge, auf diesem Wege eine Scheidung der Leucocyten zu ermöglichen, kennzeichnet sich am klarsten durch eine Nomenclatur, deren bunte Mannigfaltigkeit nichts zu wünschen übrig lässt. Die Globulins Donnels, die noyaux d'origine Pouchets, Lymphocyten, epitheloide Zellen, Protoplasma-

klumpen (Fuchs), grob granulirte Zellen, Semmer'sche Leucocyten, Zellen mit Haemoglobinkörnung u. s. w. sind alles Namen, welche jeder einzelne Forscher seinen Befunden beilegte, von denen aber keiner allgemein bestätigt oder anerkannt wurde. Jedenfalls ist man allmählich zu der Ansicht gekommen, dass sich unter der Rubrik der farblosen Blutkörperchen eine ganze Anzahl sehr differenter Elemente einreihen und verbergen liessen:

Da also eine Trennung dieser verschiedenen Elemente durch die einfache morphologische Betrachtung, sowohl auf normalem als auf pathologischem Gebiet nicht zu Stande gekommen ist, so lag die Möglichkeit vor, eine solche auf chemischem Wege zu versuchen.

Ehrlich war der erste, welcher von dieser Seite der Frage schon vor längerer Zeit näher getreten ist. Bei seiner bekannten farbentheoretischen Richtung, die ihn zu einem der energischsten Vertreter der chemischen Auffassung tinctorialer Vorgänge in der Histologie macht, kann es nicht Wunder nehmen, dass er die Leucocyten durch ihr Verhalten zu Farbstoffen oder, wie er sagt, durch die „Farbenanalyse“ von einander zu differenziren suchte.

Wenn es ihm auch nach den bisher vorliegenden Publicationen noch nicht gelungen ist, die Grundsubstanz der Zellen, d. h. das Protoplasma tinctoriell zu schneiden, so gelang es ihm doch mit Evidenz nachzuweisen, dass das Protoplasma der Leucocyten principielle Verschiedenheiten zeigte. Der Weg, auf welchem er zu diesem Resultate kam, war foldender: Er fand zunächst, dass die meisten weissen Blutkörperchen eigenthümliche, körnige oder mikrocrystallinische Elemente einschlössen, welche durch ein specifisches Verhalten gegen gewisse Farbstoffgruppen, durch ihre Form, Lichtbrechung, Grösse, Löslichkeitsverhältnisse und Phänomene bei der Desiccation charakteristische Differenzen bieten.

Ehrlich wies darauf hin, dass diese Einlagerungen, die er den längst bekannten Crystalloiden der Pflanzen vergleicht, nicht von aussen aufgenommen seien, sondern dass sie Producte einer specifischen Zellenthätigkeit darstellten.

In diesem Sinne bezeichnet er diese Producte, weil sie die Leucocyten ebenso charakterisiren, wie das Pigment die Pigmentzelle, das Fett die Fettzelle, das Myelin das Nervenmark, — als „specifische Granulationen“ der weissen Blutkörperchen.

E. fand ferner die interessante Thatsache, dass gewisse mononucleäre Elemente des Bluts, welche auf andre Weise histologisch

gar nicht geschieden werden können, bei ihrer Circulation derartige specifische Granulationen bildeten, welche sie auch bei ihrer polynucleären Metamorphose beibehielten, resp. noch vermehrten. Da nun alle im Blut circulirenden Elemente denselben Lebensbedingungen ausgesetzt sind, so geht aus dem Umstand, dass verschiedene Zellen innerhalb des Bluts verschiedene Secrete produciren, hervor, dass ihr Protoplasma principielle Unterschiede aufweisen müsse Denn es wird wohl Niemand anstehen, zwei Bäume, welche unter denselben Lebensbedingungen stehen und morphologisch keinerlei Unterschiede bieten, dennoch zu differenziren, wenn die von ihnen gelieferten Früchte verschieden sind.

Gerade von diesem Standpunkte sind Ehrlich's Untersuchungen von Wichtigkeit, da sie das vorher auf keine Weise näher zu definirende Protoplasma der Zellen, welches doch der Träger der wichtigsten Lebensprocesse ist, zergliedern und zeigen, dass es keine Einheit bilde, sondern dass es sich in mehrere, functionell verschiedene Gruppen zerlege.

E. hat bis jetzt in den Leucocyten des Menschen und der von ihm untersuchten Thiere, die fast alle Repräsentanten der verschiedenen Wirbelthierklassen umfassen, 5 verschiedene specifische Granulationen gefunden, die er in Ermangelung einer rationellen Systematik als α—ε-Körnung bezeichnet. Da die erste derselben speciell den Gegenstand meiner Arbeit bilden soll, so erscheint es wünschenswerth, auch die übrigen, zum Theil von E. noch nicht publicirten Gruppen hier anzuführen, weil sie eventuell zur Verwechselung mit der von mir zu behandelnden Anlass geben könnten. Ausserdem muss ich nothwendiger Weise bei der Differentialdiagnose zwischen der ersten und den übrigen Granulationen auf dieselben recurriren.

Ich verdanke die folgende Eintheilung der privaten Mittheilung E's, da er über einzelne der in Rede stehenden Gruppen, wie über die β- und δ-Körnung noch nichts veröffentlicht hat.

1. Die α- oder eosinophile Granulation, in allen sauren Farbstoffen tingibel. Ihre Untersuchung bildet das Thema meiner Arbeit *).

2. Die β-Granulation. Eine feine Körnung von rundlicher Form, in sauren und basischen Farbstoffen tingibel (amphophil).

*) cf. Verhandl. d. physiol. Gesellsch. z. Berlin vom 25. Juli 1879.

Vorkommen im Knochenmark und vielen Leucocyten des Kaninchens und Meerschweinchens.

3. Die γ-Granulation oder Mastzellenkörnung, nur basophil. Nach neuen Befunden E.'s auch mikrocrystallinisch in schlanken Octaedern. Vorkommen: Vom Frosch bis zum Menschen in gewissen Bindegewebszellen (Mastzellen) und im Blut *).

4. Die δ-Granulation. Feine basophile Körnung, über die E. nächstens berichten wird, namentlich, was die Differentialdiagnose zwischen ihr und den Mastzellen betrifft. Vorkommen: Namentlich in den mononucleären Elementen des Menschenbluts.

5. ε-Granulation oder neutrophile Körnung. Vorkommen in den polynucleären Elementen des Menschenbluts. Nur färbbar in neutralen Farbstoffen, nicht in sauren oder basischen**).

Ich gehe jetzt auf mein specielles Thema, die Untersuchung über die α- oder eosinophile Körnung, über.

Frühere Beobachtungen, welche sich auf diese Elemente beziehen, liegen nur sehr spärlich vor und zwar von Semmer, Pouchet und vielleicht von Hayem. Da jedoch diese Forscher die in Rede stehenden Zellen alle als Haemoglobin haltig aufgefasst haben, so werde ich später auf ihre Angaben, bei dem Beweis, dass die eosinophile Körnung mit Haemoglobin nichts zu thun habe, noch einmal zurückkommen.

Vorbereitung der Präparate.

Die Herstellung der Präparate für die folgenden Untersuchungen geschah in verschiedener Weise.

Die Blutpräparate wurden nach der Methode gewonnen, welche Koch für die Bacterieuntersuchung angegeben hat und deren Werth hauptsächlich darin besteht, dass das Blut, ohne Veränderungen erlitten zu haben, an Trockenpräparaten untersucht werden kann. Es kommt vor Allem darauf an, das Blut in möglichst dünnen Schichten auf dem Deckgläschen auszubreiten, denn nur an sehr dünnen Schichten Bluts, in denen die Leucocyten abgeplattet sind, können natürlich ihre feinsten Structurverhältnisse erforscht werden. Ein weiterer Vortheil der dünnen Schichten besteht darin, dass sie sofort antrocknen und dass in der kurzen, dazu nöthigen Zeit alle

---

*) cf. a) Verhandl. d. physiolog. Gesellsch. z. Berlin 4. Febr. 1879. b) Inaug. Dissert. von Westphal. Berlin, Jan. 1880.

**) cf. Zeitschrift f. Klin. Medizin. B. I. Heft 3.

Phänomene der Agone der Zellen, sowie andre, secundäre Processe, z. B. der der Fibrinbildung, ausgeschlossen werden.

Man tupft zu diesem Zweck ein Deckgläschen auf einen Blutstropfen, der aus einer Stichwunde ausfliesst, indem man möglichst vermeidet, dasselbe mit der Umgebung der Wunde in Berührung zu bringen, da dieselbe immer Feuchtigkeit und Wärme producirt. Auf dieses Deckgläschen wird ein zweites gedeckt, und nach Ausbreitung des Tropfens beide auseinander gezogen. Es ist nöthig, die Deckgläschen stets mit Pincetten zu handhaben, da schon der, den Finger umgebende Dunstkreis genügt, um die rothen Blutkörperchen erheblich zu modificiren, wie jeder, der Blut genau untersucht hat, bestätigen wird.

Die Präparate aus den Blut bereitenden Organen wurden in der Weise gewonnen, dass man ein Deckgläschen über das Parenchym derselben hinstrich, so dass eine möglichst dünne Schicht haften blieb.

Diese anscheinend etwas rohe Methode ist besonders in Rücksicht darauf gewählt, dass zum histologischen Nachweis von neuen, möglicher Weise bestimmten chemischen Verbindungen entsprechenden Körnungen, die chemische Individualität der Leucocyten möglichst unverändert erhalten werden muss. Das einfache Antrocknen erfüllt diesen Zweck wohl am vollkommensten, besonders, da es so schnell vor sich geht, dass eine Coagulation der Zellalbuminate dadurch ausgeschlossen und die natürliche Färbbarkeit erhalten wird, während diese durch jede andre Methode Modificationen erleidet. Die so behandelten Präparate können entweder sofort in Behandlung genommen oder beliebig lange Zeit trocken aufbewahrt werden, ohne im geringsten zu leiden, denn sie gaben nach Monaten noch dieselben Resultate, nicht nur, was die gröbere Form, sondern auch was die feinsten Details betrifft.

Es ist jedoch noch ein Uebelstand zu erwähnen, der es verhindert, an den, auf die angegebene Weise gewonnenen Präparaten bei der Färbung elegante Bilder zu bekommen. Das ist nämlich der Umstand, dass die meisten der anzuwendenden Färbungsmenstruen glycerinige oder wässrige Lösungen sind, oder Wasser enthalten, welches das Haemoglobin extrahirt und somit die rothen Blutkörperchen zum Verschwinden bringt. Es ist natürlich sehr schwer, Präparate des Bluts unter dem Mikroscop zu analysiren, in denen die rothen Blutkörperchen durch Extraction unsichtbar geworden sind, da es dann sehr schwer hält, die so spärlichen

farblosen Elemente überhaupt einzustellen. Abgesehen von dieser technischen Schwierigkeit, ist es für die klinische Blutuntersuchung gerade sehr wichtig, das Verhältniss der weissen zu den rothen Blutkörperchen abschätzen zu können. Zum Glück gelingt es sehr leicht, das Haemoglobin zu fixiren und zwar durch Erhitzung der Präparate auf etwa 115—125°C. Durch diese Behandlung werden die protoplasmatischen Substanzen und das Haemoglobin ihrer Löslichkeit und Quellbarkeit beraubt, ohne ihr electives Färbevermögen einzubüssen. Es könnte der Einwurf nahe liegen, dass durch diese Manipulation Veränderungen in den Präparaten erzeugt werden, welche zu Kunstproducten Veranlassung geben. Dem ist aber nicht so. Theils haben wir eine Menge unerhitzter Präparate untersucht, theils haben wir uns bei jeder Versuchsreihe aufs Neue überzeugt, dass eine Erhitzung auf diese Höhe eben nur den bedeutenden Vortheil der Fixirung des Haemoglobins darbietet, dass jedoch weder das Protoplasma, noch das Färbevermögen Modificationen erleidet. Uebrigens ist zur weiteren Kontrole bei den Versuchsreihen immer ein unerhitztes Präparat zugezogen worden. Ausser dem Vortheil der Haemoglobinfixirung liefern die systematisch stufenweis erhitzten Präparate noch wichtige Aufschlüsse über die Natur, namentlich den Wassergehalt der Körnungen, wie später gezeigt werden soll.

Die Methode der Erhitzung ist ausserordentlich einfach. Ein Kupferblech, das auf einem Dreifuss ruht, wird an dem einen Ende durch einen Bunsen'schen Brenner erhitzt.

Nach einer gewissen Zeit ist dasselbe in allen seinen Theilen erhitzt und hält nun, so lange der Gasdruck constant bleibt, in seinen einzelnen Theilen eine ganz constante Temperatur, welche, wie wir uns durch fortgesetzte Messungen überzeugten, höchstens um 2°C. schwankt. Diese Schwankungen sind möglicher Weise noch den Luftströmungen im Zimmer bei Thür- und Fensteröffnen auf Rechnung zu setzen. Die Temperatur ist natürlich an den vom Brenner entferntesten Theilen am niedrigsten. In Folge dessen lässt sich das ganze Blech in verschiedene Hitzzonen eintheilen, deren Grenzen von etwa immer 10—20°C. man thermometrisch auf jedem neu anzuwendenden Blech bestimmen kann. Auf dem von mir angewandten Brett betrug die Temperatur in dem peripherphersten Theil 114°C. Die höchste angewandte Temperatur betrug 170°C. Die Länge des Blechs war 27 Ctm.; Breite 8 Ctm.; Dicke 2,5 Mm. Der Raum zwischen den beiden Grenzen 115° und 170° wurde in 5 Hitzzonen eingetheilt, deren jede eine Anzahl präpa-

rirter Deckgläschen aufnehmen konnte. Die Dauer der Erhitzung macht keinen Unterschied und kann, ohne Aenderungen in den Resultaten zu bewirken, mehrere Stunden fortgesetzt werden.

Die sauren Farbstoffe und ihre Eintheilung.

Die α-Granulationen sind dadurch charakterisirt, dass sie durch sämmtliche saure Theerfarbstoffe, nicht aber durch basische gefärbt werden können. Zur Stütze dieser Theorie sind von E. möglichst viele Farben in Anwendung gezogen worden, unter ihnen zum Theil solche, welche gar nicht in den Handel gelangen oder aus demselben schon wieder verschwunden sind. Er bekam mit allen immer dasselbe Ergebniss.

In den jetzt folgenden farbentheoretischen Auseinandersetzungen gebe ich genau die Angaben, welche mir E. gemacht hat, und welche er durch jahrelange Versuche und Erfolge auf diesem Gebiet zu feststehenden Prinzipien und Gesetzen ausgebildet hat.

E. versteht unter sauren Theerfarben bekanntlich alle diejenigen, in denen, wie z. B. im picrinsauren Ammon das färbende Princip eine Säure darstellt. Es könnte auffallen, dass dies neutral reagirende Salz als saurer Farbstoff bezeichnet wird, daher erst ein Wort zur Erklärung des Begriffs „sauer“. Allerdings handelt es sich um Körper, die, weil sie Salze sind, im Sinne der Chemiker neutral genannt werden müssen. Da sie jedoch wie freie Säuren färben, so werden sie im tinctoriellen Sinne am bequemsten als sauer bezeichnet.

Trotzdem nun alle sauren Anilinfarben in ihrer Verwandtschaft zu den α-Granulationen übereinstimmen und auch sonst in ihren tinctoriellen Haupteigenschaften gegen die Gewebe, sowohl an frischen wie an Alkoholpräparaten *) dasselbe Verhalten zeigen, so ist es doch gerathen, die ganze, ausserordentlich zahlreiche Farbkörper umfassende Gruppe in 4 Klassen einzutheilen.

Die Gründe dafür liegen namentlich in der von E. sogenannten Differentialfärbung, deren grosser Werth später zu besprechen ist.

Die 4 Klassen sind:

1. die der Fluoresceïne,
2. die der Nitrokörper,

*) An gehärteten Präparaten haben sie besondere Verwandtschaft zum Haemoglobin, Muskelsubstanz und den elastischen Gebilden.

3. die der Sulfosäuren,
4. die der primären Farbsäuren.

Alle Farbkörper jeder dieser 4 Klassen stimmen in ihren electiven Eigenschaften, sowohl bei einfacher, als auch bei der Differentialfärbung völlig überein. Dennoch würde man irren, wenn man glauben wollte, dass alle zu einer Klasse gehörigen Pigmente mit demselben Vortheil zur Färbung verwendet werden könnten und zwar deshalb nicht, weil, wenn auch die Election aller die gleiche ist, die Färbekraft der einzelnen Farben sehr different ist. Was man unter Färbekraft zu verstehen hat, hat Westphal anlässlich der Mastzellenfärbung genau auseinandergesetzt. Es handelt sich im Wesentlichem darum, dass die Vereinigung des Färbesubstrats mit dem Farbkörper bald eine mehr bald eine weniger feste ist, oder was dasselbe heisst, dass die Färbung bald eine mehr, bald weniger echte ist.

Wie man Farbkörper derselben Klasse auf ihre tinctoriale Kraft prüft, ist bei Westphal angegeben. Man setzt nämlich analog gewonnene und gefärbte Präparate dem Einfluss desselben Extractionsmittels (z. B. Wasser oder Glycerin) aus und hat dann in der Geschwindigkeit, mit der die Farbe aus dem Präparat ausgezogen wird, ein fast directes Mass für die Färbekraft. Die Farbstoffe, welche schnell ausgezogen werden, haben natürlich ein geringeres Färbevermögen als die, welche lange resistiren.

Auf diese Weise würde es unter Anwendung gewisser Cautelen leicht gelingen, alle in eine Klasse, z. B. die der Fluoresceïne gehörigen Pigmente der Art zu ordnen, dass ich jedes folgende Glied von dem vorhergehenden durch höheres Färbevermögen unterscheidet, und dass mithin die ersten Glieder Farbkörper von geringer, die letzten solche von höchster Tinctionskraft darstellten. Eine solche vielgliedrige und mühsame Eintheilung hat jedoch für uns keinen Werth. Es genügt uns schon zu wissen, wie sich die einzelnen Farbstoffe den beiden in Anwendung kommenden Extractionsmitteln, nämlich Wasser und Alkohol gegenüber verhalten. Um dies kennen zu lernen, wurden diese beiden Menstruen mit den zu prüfenden Pigmenten gesättigt und auf analog gewonnene Trockenpräparate angewandt, in denen sich α-Granulationen fanden als Elemente höchster Tingibilität oder Oxyphilie (Ehrlich).

Wir brauchen wohl kaum zu erwähnen, dass Glycerin natürlich hier, wie auch sonst, ein stärkeres Extractionsmittel ist, als das Wasser.

Diese Versuche ergaben, dass man in Bezug auf das Verhalten gegen Wasser und Glycerin drei Arten von Farbkörpern in jeder Klasse unterscheiden müsse. Nämlich: a) solche von niederem Färbevermögen, die die Präparate selbst in wässerigen Lösungen nur schwach tingiren; b) solche von höherem Färbevermögen, die zwar in wässeriger Lösung die Präparate gut färbten, nicht jedoch in glyceriniger; c) solche von höchstem Färbevermögen, die sowohl in wässeriger als glyceriniger Lösung intensiv tingirte Präparate lieferten. Die hierher gehörigen Farbkörper erlauben natürlich die weiteste Anwendung.

Indem wir nun zu den vier einzelnen Klassen übergehen, bemerken wir im Voraus, dass wir die Glieder jeder einzelnen Klasse in aufsteigender Färbekraft aufführen werden.

Die Fluoresceïnreihe enthält: Fluoresceïn; Chrysolin (Phenylfluoresceïn); Pyrosin I (Dijodfluoresceïn); Pyrosin R (Tetrajodfluoresceïn); Eosin (Tetrabromfluoresceïn); Methyleosin (Methyläther des Eosin); Coccin (Dibromdinitrofluoresceïn). Die beiden ersten Farbkörper sind solche, die die α-Granula nur in wässerigen Lösungen anfärben, die übrigen thun dies sowohl in Wasser als in Glycerin, gehören also in die Gruppe c. Es ist wohl überflüssig hervorzuheben, dass die wässerigen Lösungen der Farbstoffe sub c die Präparate intensiver tingiren werden, als die glyceringen, weil letzteres Menstruum eben einen höheren Extractionscoefficienten hat. So werden z. B. durch eine wässerige Pyrosinlösung alle Kerne intensiv, durch eine glycerinige nur schwach gefärbt, während sich in beiden Lösungen die α-Granula als Elemente höchster Tingibilität gleich intensiv färben. Aus der obigen Reihe ergiebt sich auch, welche Farbkörper und in welcher Lösung ein jeder in jedem einzelnen Fall anzuwenden ist. Will man irgend ein unbekanntes Object auf das Vorhandensein von α-Körnungen prüfen, so wird man sich bemühen, diese möglichst intensiv, das ganze übrige Präparat dagegen möglichst wenig gefärbt zu erhalten. Zu diesem Zweck wird man eine glycerinige Lösung eines der schwächeren Pigmente wählen, z. B. das Pyrosin. Will man dagegen an einem Präparat, das α-Körnungen enthält, mehr von der Structur auch der übrigen Elemente, z. B. der Kerne sehen, so wird man sich mit Vortheil der glycerinigen Lösung eines der stärksten Farbstoffe, z. B. des Eosin bedienen. Wässerige Lösungen des letzteren Körpers sind, weil sie sehr intensiv tingiren, im Allgemeinen nicht zu empfehlen und nur für wenige Zwecke verwendbar.

Von den Nitrokörpern kommen drei im Handel vor. Das Martiusgelb (ein Salz des Binitronaphthol); die Pikrinsäure (Trinitrophenol) und ihre Salze; das Aurantia (Ammonsalz des Hexanitrodiphenylamins). Die beiden ersten Körper färben nur in wässerigen, der letzte auch in glyceringen Lösungen, er ist daher aus dieser Klasse am meisten zu empfehlen.

Die Gruppe der Sulfosäuren ist ausserordentlich gross, und zwar deshalb, weil man jeden Farbstoff durch geeignete Behandlung in eine Chromosulfosäure umwandeln kann. Dies Verfahren wandte man früher nur bei den in Wasser unlöslichen Farbkörpern an, weil es natürlich vortheilhafter ist, z. B. statt des nur in Spiritus löslichen und daher zur Verwendung kostspieligen Anilinblaus seine leicht in Wasser lösliche Sulfosäure zu verwerthen. In neuerer Zeit ist man jedoch von diesem Princip abgegangen und findet man jetzt auch an und für sich leicht lösliche Farbstoffe, z. B. das Rosanilin, Malachitgrün und Methylviolett als Sulfosäuren im Handel.

Wenn man bedenkt, dass diese in der Technik vielfach verwandten Verbindungen sich von Pigmenten der verschiedensten Constitutionen ableiten (z. B. von Amidokörpern, Azoverbindungen, wie dem Rosanilin, oder von sauren oder basischen Azoverbindungen, wie dem Amidoazobenzol, oder von Farbstoffen ganz unbekannter Constitution, wie dem Indigo), und wenn man ferner bedenkt, dass in den ursprünglichen Farbkörper bald 1, bald 2 bis 4 Moleküle Schwefelsäure eingeführt werden, so sollte man glauben, dass die entstandenen Verbindungen in ihren Farbeffecten ausserordentlich differirten. Jedoch kann man sich leicht überzeugen, dass, wie verschieden auch die Ursprungskörper sind und wie viel Moleküle Schwefelsäure man auch in den Farbcomplex einführt, dennoch die resultirenden Chromosulfosäuren im Wesentlichen dieselben tinctoriellen Eigenschaften haben. E. hat die Theorie, dass die Einführung e i n e s Moleküls Schwefelsäure einen gleichsam nivellirenden Einfluss ausübe, der durch die weitere Einführung von Schwefelsäureresten nicht geändert wird.

Wie wir an den Fluoresceïnen bei im Princip gleichen tinctoriellen Eigenschaften bald eine grössere, bald eine geringere Verwandtschaft zu den Geweben gefunden haben, so können wir ein ähnliches Verhalten auch an der Gruppe der Sulfosäuren constatiren. Bei jener Reihe konnte man im Allgemeinen sagen, dass, je saurer ein Farbstoff, desto höher sein Färbevermögen sei. Bei

der hier in Rede stehenden Gruppe jedoch treten andere, damit gerade im Widerspruch stehende Factoren in den Vordergrund. Im Allgemeinen ist nämlich bei den Sulfosäuren die Tinctionskraft der Diffusibilität umgekehrt proportional, d. h. die Färbung um so echter, je schwerer der Farbstoff diffundirt. So tingirt z. B. die Triphenylrosanilinmonosulfosäure die Gewebe viel echter und intensiver, als die Di- oder Tetrasulfosäure desselben Körpers.

Die im Handel vorkommenden interessanteren Producte der besprochenen Reihe sind folgende:

1. Leicht diffundirende und darum wenig echte Farbkörper; nämlich:

a) die Sulfosäure des Rosanilin und des Malachitgrün.

b) Von den Azokörpern (Sulfosäuren des Amidoazobenzol) des Handels: Tropaeolin, Echtgelb, Bordeaux, Orange, Ponceau, Mandarin und das neue Biebericher Scharlach.

Sie färben sämmtlich in wässeriger Lösung, einige (Bordeaux, Ponceau) auch in glyceriniger.

2. Schwer diffundirende echte Farbkörper, die sowohl in wässeriger als glyceriniger Lösung anfärben:

a) Die Derivate des in Spiritus löslichen Anilinblau und zwar die Monosulfosäure des Triphenylrosanilin und das wasserlösliche Blau (Disulfosäure desselben Körpers).

b) Die im Handel vorkommenden Anilinschwarz- und Grau-Sorten, über deren Natur nichts Bestimmtes eruirt werden konnte. Dazu gehören: Indulin, Nigrosin, Bengalin, Puteauxblau.

Ausserdem kommen noch saure Farbkörper vor, die, weil sie sich in keine der 3 ersten Gruppen einreihen liessen, von E. vorläufig als primäre Farbsäuren zusammengefasst und später noch genauer zu untersuchen sind. Dahin gehören: Rosolsäure und Eupittonsäure; von Alizarinfarben das Alizarin, Nitroalizarin und Purpurin; von den Resorcinfarben das Coeruleïn, Galleïn und möglicher Weise viele Pflanzen- und Thierfarben, z. B. Haematoxylin und der native Farbstoff der Cochenillelaus.

Die differentielle Combinationsfärbung.

Im Anfange dieser Auseinandersetzung haben wir erwähnt, dass die 4 soeben skizzirten Gruppen der sauren Farbkörper im färberischen Verhalten scheinbar ausserordentliche Uebereinstimmung zeigen und in der That gleichen sich die Bilder, welche man

mit jedem einzelnen Vertreter der drei ersten, hier nur berücksichtigten Gruppen, — gleiche Tinctionskraft vorausgesetzt — erhält, ausserordentlich, sowohl wenn es sich um Alkohol- als wenn es sich um Trockenpräparate handelt. So färben sich z. B. an erhitzten Trockenpräparaten in jedem Falle die α-Granula, gewisse Protoplasmasorten und das Haemoglobin. Dass jedoch bedeutende principielle Differenzen in der Verwandtschaft zu den Geweben zwischen den einzelnen Pigmenten der in Rede stehenden Reihe vorhanden sind, davon überzeugt man sich leicht, wenn man verschiedene Farbkörper zu gleicher Zeit in demselben Menstruum löst und auf Gewebe einwirken lässt. Diese Methode ist die von E. sogenannte differentielle Combinationsfärbung, deren Theorie wir hier genauer besprechen müssen, bevor wir auf ihre Ergebnisse eingehen.

Nimmt man als einfachsten Fall eine Lösung, welche äquivalente Mengen zweier, verschieden nüancirter Farbkörper a und b, von absolut gleicher tinctorialer Kraft und absolut gleichem Electionsvermögen*), gelöst enthält, so werden alle Elemente eines Präparats in einer, aus a + b resultirenden Mischfarbe tingirt sein. Verdünnt man diese Lösung progressiv mit einer zweiten, welche nur den einen Farbstoff, z. B. b, in der ursprünglichen Concentration der ersten Lösung enthält, so wird sich, entsprechend der grösseren Verdünnung von a, der Farbeton des Präparats immer mehr dem von b nähern, bis er endlich bei einem genügenden Verdünnungsgrade mit ihm völlig übereinstimmt.

Wendet man jedoch eine Lösung aequivalenter Mengen zweier Farbstoffe A und B an, welche in ihrer Election zwar gleich sind, aber nicht in tinctorialer Kraft, und nehmen wir an, dass A ein beträchtlich höheres Färbevermögen besitzt als B, so werden alle Elemente nur im reinen Ton des A tingirt werden.

Fügt man zu dieser Lösung wechselnde Mengen einer B-Lösung derselben Concentration, so wird bei einer gewissen Grösse des Zusatzes — und diese hängt ab von der Verschiedenheit der tinc-

---

*) Cf. Westphal's Dissertation. Daselbst ist zuerst hervorgehoben, dass an jedem Farbstoff histologisch zwei Eigenschaften zu unterscheiden sind: 1. Seine Election, d. h. seine Verwandtschaft zu gewissen Elementen, 2. seine tinctorielle Kraft, die wie ich schon p. 26 erwähnte, durch die grössere oder geringere Stabilität in der Vereinigung zwischen Färbungssubstrat und Pigment gemessen wird.

toriellen Kraft zwischen A und B, allmälig ein Mischton in der Färbung des Präparats eintreten, der sich immer mehr nach B hinneigen wird, je grösser die relativen Mengedifferenzen zwischen A und B werden.

Hervorzuheben ist noch als Consequenz der gleichen Election, dass sich in jedem Fall dieselben Elemente jedes Präparats einheitlich färben, dass z. B. alle Kerne stets in demselben Farbenton tingirt sind.

Anders gestalten sich aber die Verhältnisse bei der Anwendung von Pigmenten, die in ihrer Election differiren.

Angenommen, Farbkörper c und d, beide von gleicher tinctorialer Kraft, tingire jeder für sich sowohl α Granula als Haemoglobin als Kerne, dann müsste eine Lösung äquivalenter Mengen von ihnen wie wir oben gezeigt haben, alle Elemente im Mischton tingiren, vorausgesetzt, dass auch das Electionsvermögen beider dasselbe wäre. Finden wir jedoch, dass z. B. das Haemoglobin im reinen Farbton des c, die α-Granula im reinen Ton des d sich präsentiren, so kann man ohne Weiteres schliessen, dass c grössere Verwandtschaft zum Haemoglobin, d eine grössere zu den α Granulationen habe, dass mithin originäre Differenzen in der Election beider Farbstoffe bestehen.

Ist bei zwei Farbkörpern neben verschiedenem Electionsvermögen auch noch Verschiedenheit in der tinctorialen Kraft vorhanden, so gestalten sich die Verhältnisse etwas complicirter.

Wir nehmen an, C und D tingiren jeder für sich α-Granula, Haemoglobin und Kerne. C besitze jedoch höhere tinctoriale Kraft als D. Eine Lösung, die aequivalente Mengen beider enthält, wird also α-Granula und Haemoglobin im reinen Ton von C färben. Um also D ebenfalls zu tinctorialer Geltung zu bringen, muss man zu dieser Lösung eine solche zusetzen, die nur D in derselben Concentration enthält. Dann müssten nach einem gewissen Zeitpunkt, wie vorher gezeigt, wenn die Election von C und D gleich wäre, alle Elemente des Präparats im Mischton von C + D tingirt sein. Ist dies jedoch nicht der Fall, sondern finden wir dann z. B. das Haemoglobin im reinen Farbton des einen, die α-Granulationen im reinen Farbton des andern gefärbt, so ist eben das Electionsvermögen der beiden Farbstoffe different und der eine Farbstoff zeigt eine höhere Verwandschaft zu den ersteren Elementen, der andere eine solche zu den letzteren.

Es braucht wohl kaum bemerkt zu werden, dass sich derartige

Betrachtungen auch auf Lösungen ausdehnen lassen, welche äquivalente Mengen von mehr als 2 Farbstoffen enthalten. Wir glauben uns über die theoretische Ausführung der überdies gleichen Principien um so eher hinwegsetzen zu können, als die mit drei Farbstoffen angestellten Versuche prägnante Resultate geliefert haben. Es wurde aus jeder der 3 Gruppen ein Pigment gewählt und zwar je eins von höherer tinctorialer Kraft, weil das Glycerin als Menstruum benutzt wurde. Aus der Reihe der Fluoresceïne wurde das Eosin, aus den Sulfosäuren das Anilinschwarz und von den Nitrokörpern das Aurantia gewählt. Die Lösung wurde der Art hergestellt, dass 1 Vol. eines mit Aurantia gesättigten Glycerin mit 1—2 Vol. Glycerin versetzt und dieser Mischung dann Eosin und Anilinschwarz im Ueberschuss zugesetzt wurde. Die Sättigung erfolgte durch langes Schütteln. Eine derartige Lösung färbt das Haemoglobin im reinen gelben Ton des Aurantia, die Kerne im Indulinton vom reinsten Schwarz bis in's Grau, die α-Granulationen im eclatanten Roth des Eosin. Gerade dies Verhalten hat E. bestimmt, für die uns hier beschäftigende Körnung den Namen „eosinophile“ zu wählen, trotzdem sie ebenso zweckmässig als „oxyphile“ zu bezeichnen wäre. Wir behalten den ersten Namen bei, um die Misslichkeiten einer neuen Nomenclatur zu vermeiden. Jeder, der diese hocheleganten Bilder gesehen hat, wird sich leicht überzeugen, dass die 3 angewandten Pigmente im Färbevermögen der Art different seien, dass, ceteris paribus für das Haemoglobin das Aurantia, für die Kerne das Indulin, für die α-Granulation das Eosin der Prädilectionsstoff sei und dass mithin, trotzdem jeder der 3 Farbkörper einzeln angewandt, alle 3 Elemente tingirt, dennoch beim Zusammenwirken diese leicht übersehbaren Differenzen auftreten, welche die Trennung der sauren Anilinfarben in drei Gruppen erheischte.

Assistirende Untersuchungsmethoden und ihr Werth.

Bevor wir zu der Besprechung der Form und der anderen Eigenschaften der α-Granulationen übergehen können, ist es nöthig, die Principien kennen zu lernen, welche für ihre Untersuchung massgebend sind und um so mehr, als das ganze Studium über diese Gebilde erst vor wenigen Jahren von E. erfunden und ausgebildet ist.

Jemand, der hört, dass man in den Leucocyten 5 verschiedene

Körnungen nur auf tinctorielle Unterschiede hin differenzirt, könnte den Einwurf machen, dass diese Scheidung, weil bei ihr nur eine Eigenschaft, nämlich die Färbung benutzt wird, doch gewagt sei. Dieser Einwurf liegt seitens derer um so näher, welche die Farbstoffe in der Histologie nur zu descriptiven Zwecken angewendet haben. Allerdings ist diese Art der Anwendung die zur Zeit am weitesten verbreitete, wenn auch sehr beschränkte und einseitige, da sie einzig auf Empirie basirt ist.

Der Standpunkt der neuen, von Ehrlich inauguriren tinctorialen Untersuchungen ist jedoch ein viel höherer, da seine Methode auf rationellen und wissenschaftlichen Principien gebaut ist. Man könnte sie im Gegensatz zu der bisherigen qualitativen Färbung als quantitative Tinctionsmethode bezeichnen, weil sie es ermöglicht, eine Reihe von zahlenmässigen Angaben über das verschiedene Färbevermögen der zu untersuchenden Objecte aufzustellen; Angaben, welche unter einander vergleichbar sind, und welche eventuell eine Identification von sich tinctoriell gleich verhaltenden Elementen erlauben. Die α-Granulationen würden z. B. dadurch charakterisirt sein, dass sie in allen sauren Farbstoffen tingibel sind, und dass ihr Färbevermögen stets das der Eiweisse überragt.

Es würde hier zu weit führen, genau auf diese quantitative Methode auch nur für diese eine Art von Körnungen einzugehen, und wir können um so eher darauf verzichten, als eine genaue Differenzirung auch ohne diese, immerhin complicirten Principien möglich ist.

Unter den Mitteln, welche man anwendet, um ausser der Tinction Unterschiede zwischen den einzelnen Körnungen zu statuiren, sind es namentlich zwei, die näherer Besprechung bedürfen. Das eine ist die Behandlung der Präparate mit Flüssigkeiten verschiedener Beschaffenheit, z. B. Wasser, Alkohol, Glycerin, schwache und starke Säuren u. s. w. Das andere ist die Erhitzung der Präparate, Beide Methoden sind deshalb so wichtig und jedes Mal auszuführen, weil sie Aufschluss über die Natur, Construction und Constitution der Körnungen zu geben im Stande sind.

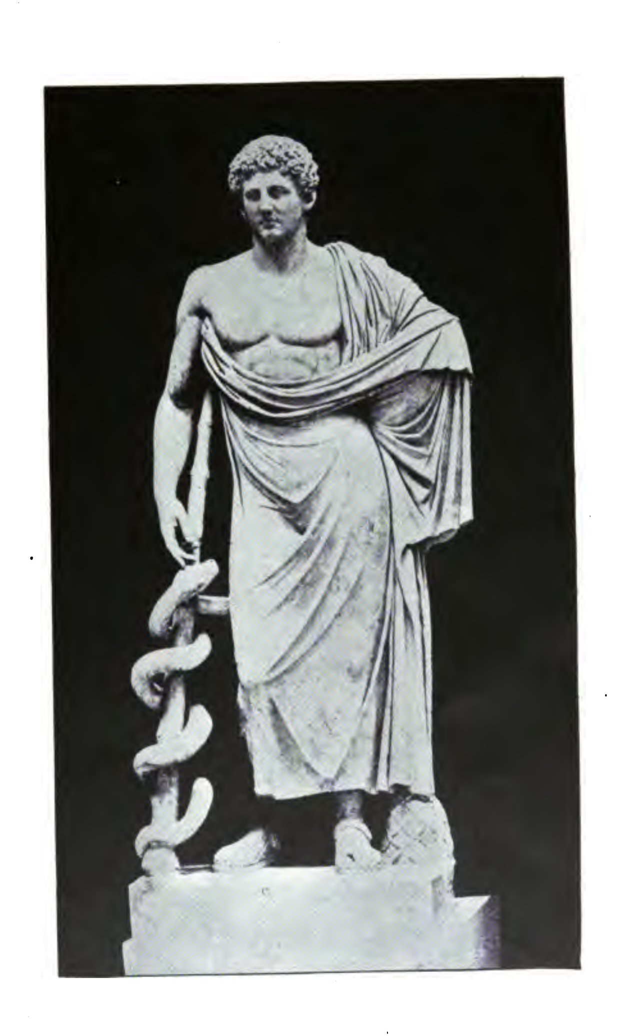
Die Färbbarkeit der in Rede stehenden Elemente kann durch Reagentien verschiedener Art in vierfacher Weise beeinflusst werden. 1. Sie bleibt unverändert. 2. Sie wird vernichtet. 3. Sie wird vermindert. 4. Sie wird vermehrt. Es ist klar, dass sich derartiges verschiedenes Verhalten sehr gut zur Differentialdiagnostik

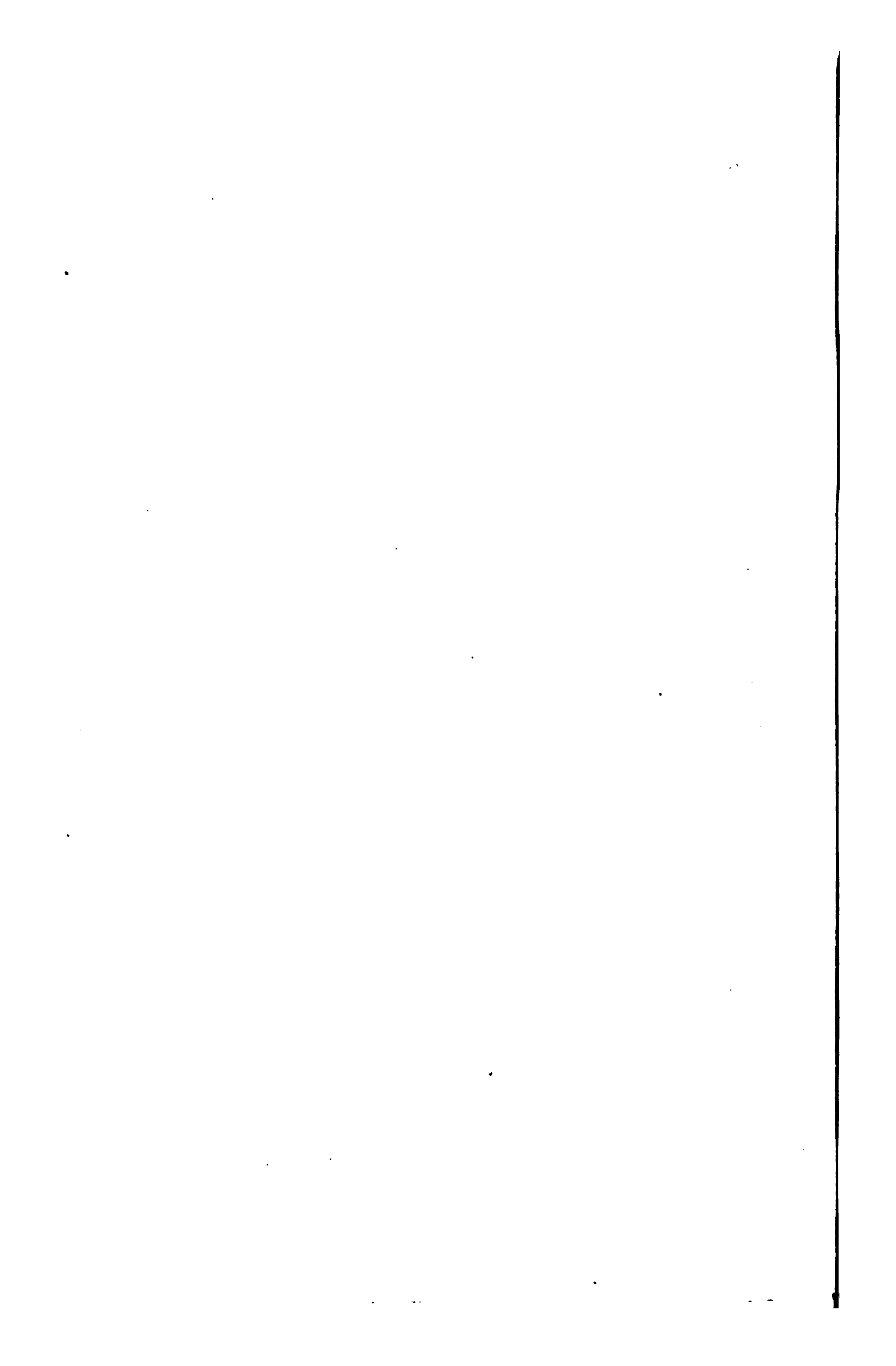
der einzelnen Körnungen verwenden lässt. So finden sich z. B. in den Zellen des Kaninchen-Knochenmarks 2 Körnungen (die α- und β-Körnung), welche sich beide in Eosin tingiren. Der Umstand aber, dass die eine von ihnen durch Wasser ihrer Färbbarkeit beraubt wird, die andere nicht, deutet darauf hin, dass zwischen beider Natur principielle Unterschiede bestehen. Da die Zahl der anwendungsfähigen Menstruen eine unbegrenzte ist, so kann man auf diese Weise eine, allen Anforderungen entsprechende Differenzirung zwischen den einzelnen Granulationen statuiren.

Auch die Aufschlüsse, welche wir durch eine derartige reagentielle Prüfung über die Natur der Körnungen erhalten, sind äusserst wichtig. Im Allgemeinen kann man sagen, dass eine Körnung, welche durch irgend ein Menstruum ihr Färbevermögen ungeändert erhält, in demselben unlöslich sein muss, dass sie z. B., wenn das Menstruum Alcohol oder Aether war, kein Fett sein kann. Umgekehrt deutet eine Vernichtung der Färbbarkeit in einem Reagens mit grosser Wahrscheinlichkeit auf eine Löslichkeit des betreffenden Stoffs in demselben.

Viel schwieriger ist es, eine Erklärung zu finden fü die Erhöhung oder Verminderung des Färbevermögens der Granulationen durch Reagentien. Diese Verhältnisse deuten nach E.'s Theorie darauf hin, dass in den Complex des färbbaren Körpers hochorganisirte organische Complexe, die den Eiweissen oder verwandten Stoffen (Micellverbänden?) nahe stehen, eintreten, also Stoffe, die entweder quellungs-, hin und wieder auch coagulationsfähig sind. E. schliesst ferner aus Analogien, dass die Verminderung der Färbung durch Quellungsvorgänge hervorgerufen werde, während Erhöhung der Tinctionskraft darauf hindeute, dass Coagulation des Stoffes stattfinde, ähnlich wie coagulirtes Eiweiss für viele Pigmente eine höhere Verwandtschaft habe als nicht coagulirtes.

Die zweite der von E. zum Studium der Granulationen angewandten Methoden ist die Erhitzung der Präparate, deren Ausführung wir schon beschrieben haben. Es empfiehlt sich, vorauszuschicken, welche Effecte eine 1—2stündige Erhitzung der Objecte auf 120—140° C. hervorbringen kann. Auf keinen Fall kann sie eine Coagulation bewirken, da die Körnungen lufttrocken sind. So erinnern wir kurz daran, dass Eiweiss, z. B. auf photographischen Papieren durch Erhitzen bis fast zur Verbrennung seine Löslichkeit nicht einbüsst, weil eben das Wasser zur Coagulation





mangelt. (NB. Dagegen kann man derartiges Papier leicht durch überhitzten Wasserdampf coaguliren.)

Nach Ausschluss der Coagulation bleiben aber nach E. noch 3 Arten Veränderungen, welche die Erhitzung hervorrufen kann: Sie kann bewirken: 1. Wasserverlust der behandelten Objecte. 2. Eine molekulare Umlagerung in denselben. 3. Wasserverlust und molekulare Umlagerung. Die beiden letzten Effecte treten z. B. beim Erhitzen des Haemoglobin ein, während wiederum andere Objecte nur Wasser verlieren.

Wir kommen jetzt zur Erörterung des für die α-Granulationen in Betracht kommenden Modus, durch den man den einfachen, bei der Erhitzung auftretenden Wasserverlust dieser Elemente nachweisen kann. Behandelt man gleichzeitig successiv von 120 bis 180° erhitzte bezügliche Präparate mit Lösungen verschiedener, zu derselben Gruppe, z. B. der Nitrokörper gehöriger Farbstoffe, so findet man, dass die betreffenden Elemente bei den verschiedenen Temperaturen Aenderungen ihrer Färbbarkeit erleiden. Je höher nämlich die angewandte Temperatur wird, desto weniger Pigmente sind noch im Stande, eine Tinction hervorzubringen, bis endlich bei einem gewissen Hitzegrad (ca. 180° C.) insgesammt alle versagen. Diese Erscheinung erklärt sich offenbar aus der Natur der angewandten Farben. Bei niedrigeren Temperaturen sind nämlich auch schwer diffundirende, bei höheren und höchsten Temperaturen nur leicht und leichtest diffundirende Pigmente noch im Stande, die einzelnen Elemente der Objecte anzufärben. Nun, es ist bekannt, dass zur Tinction eines jeden Objectes, also auch zu der der α-Granulationen zwei Momente nothwendig sind. 1. ein chemisches, nämlich dass die Micellen (Moleküle) des Körpers (Färbesubstrats) im Stande sind, sich mit dem Farbstoff chemisch zu verbinden; 2. ein mechanisches, nämlich dass die Partikel des Farbstoffs zu den Micellen des Färbesubstrats herantreten können. Diese letztere Möglichkeit wird von der diosmotisch massgebenden Grösse der intermicellaren Räume abhängen. Finden wir also, dass gewisse, durch Nitrokörper tingirbare Elemente durch picrinsaures Ammon und Martiusgelb anfärbbar, dagegen durch Aurantia, dessen Molekularvolum ein weit grösseres ist, nicht mehr tingibel sind, so giebt es dafür, da ja die Färbefähigkeit für Nitrokörper vorhanden ist, eben nur die eine Erklärung, nämlich dass das in Frage kommende Aurantia-Farbemolekül die Grösse der Inter-

micellarräume überragt, deshalb nicht zwischen dieselben eindringen, eine Tinction also nicht bewirken kann.

Die Erklärung dieser Verhältnisse ist leicht, wenn wir annehmen, dass eine chemische Aenderung in den Micellen durch die Färbung nicht stattfindet, dass aber die Intermicellarräume entsprechend der höheren Erhitzung verkleinert werden, und dass mithin eine derselben entsprechende Dichtung der Körnung eintritt.

Allgemeine chemische Erfahrungen lassen schliessen, dass diese Dichtung durch Wasserverlust bedingt sei. Die Erhitzung giebt uns also die Möglichkeit, zu constatiren, ob eine Körnung Wasser enthält oder nicht und zwar werden wir als Kriterium des Wassergehalts die bei der höheren Erhitzung proportional geringer werdende Anzahl der noch färbekräftigen Pigmente (sc. derselben Reihe) benutzen.

Wir glauben kaum, noch einmal darauf aufmerksam machen zu müssen, welchen Fortschritt für die Histologie diese tinctorielle Methode bezeichnet, da sie uns in den Stand setzt, Elemente, die zum Theil an der Grenze des mikroscopisch Sichtbaren stehen und der chemischen Analyse voraussichtlich noch lange, vielleicht für immer unzugänglich bleiben werden, bis auf die feinste molekulare Structur zu analysiren.

Ehe wir zu der Form und den Eigenschaften der eosinophilen Granulation übergehen, schicken wir noch einige kurze Angaben über ihre bequemste Darstellung voraus. Bei vielen Thieren und beim Menschen, bei denen nur eine, in sauren Farbstoffen tingible Körnung, nämlich die α Granulation vorkommt, hat die Darstellung mit allen angegebenen Pigmenten keine Schwierigkeit. Als praktisch empfehlen sich glycerinige gesättigte Lösungen von Eosin, Aurantia, Bordeaux oder Ponceau oder eine starke wässerige Lösung von Orange. Beim Kaninchen, bei welchem sich noch eine andere, in sauren Farbstoffen tingible, nämlich die β- oder amphophile Körnung findet, bedient man sich zur Darstellung der α-Granulation einer Lösung, welche nur diese tingirt, und lassen sich hier eine wässerige Lösung von Hämatoxylin und eine essigsaure Lösung von Säurefuchsin (Rosanilinmonosulfosäure) empfehlen.

Form und Eigenschaften der eosinophilen Körnung.

Was die Form und die Grösse der eosinophilen Körnung betrifft, so hat E. früher berichtet, dass sie in der Mehrzahl der Fälle eine rein sphärische Gestalt habe, und dass ihre Grösse bei

verschiedenen Thieren von gröberen Kugeln bis zu ganz feinen wechsele. Diese Angabe hat sich bei unseren gemeinschaftlichen Untersuchungen nicht ganz bestätigt, indem sich die feine Form als einer andern, nämlich der β- oder amphophilen Granulation zugehörig entpuppt hat. Ausser als Kugeln tritt die eosinophile Körnung noch in 2 Formen auf, nämlich 1. als ovoid. 2. als kurze, halbkugelig endende, ziemlich breite Stäbchen.

Die ovoide Form kommt ganz vereinzelt in Zellen vor, in denen sich ausserdem zahlreiche, meist gleich grosse Kugelungen finden, welche sie an Grösse übertrifft.

Die stäbchenförmige Form (Cylindrocrystalloid E's) kann ebenfalls mit Kugelungen in derselben Zelle vorkommen, kann jedoch auch, und das ist bei gewissen Thieren Regel, den ausschliesslichen Inhalt der eosinophilen Zellen bilden.

Die Körnung selbst zeigt an ungefärbten Präparaten starke Lichtbrechung und eine gelbliche Färbung, so dass eine Verwechselung mit Fett, welche vielfach vorgekommen ist, leicht verzeihlich erscheint. Auch an gefärbten Präparaten ist das Lichtbrechungsvermögen noch ein sehr hohes, namentlich an den mit Glycerin, weniger an den mit Wasser hergestellten Objecten. Häufig brechen alle Kugeln einer Zelle das Licht gleich stark, mitunter glänzen die einen viel schwächer als andre.

Ueber den Wassergehalt der Körnung haben wir an Serien successiv erhitzter Präparate folgende Erfahrungen gemacht:

1. Bei gleichzeitiger Doppelfärbung mit Aurantia-Martiusgelb tingirt sich die Körnung an minder erhitzten Präparaten pomeranzenfarben im Ton des Aurantia, an höher erhitzten rein gelb.

2. Bei Anwendung von Eosin-Indulin-Aurantia-Glycerin färbt sich die α-Granulation, entsprechend der höheren Erhitzung successive schwarz, schwarzroth, roth, rothgelb, gelb.

3. Doppelfärbung mit Neutralfarben (cf. E's Lösung von Säurefuchsin-Methylenblau) bringt an den mindest erhitzten Präparaten eine violette Tinction der Körnung im Farbenton des neutralen Pigments hervor, an den höher erhitzten eine rothe, im Ton des überschüssigen sauren Farbstoffs.

Daraus folgt nach unsern farbentheoretischen Erörterungen, dass die eosinophile Körnung durch successive Erhitzung eine Dichtung erfährt, und da diese, wie vorher erläutert, nur auf Wasserverlust bezogen werden kann, dass die Körnung Wasser enthalte, welches sie mit grosser Energie, auch bei Temperaturen über 100° C.

zurückhält. Hervorzuheben ist noch, dass wir bei allen Versuchsreihen in vielen Zellen zwischen den gewöhnlichen Granulationen vereinzelte, häufig ovoide Formen fanden, welche sich durch ihr Färbeverhalten als originär dichter als das Gros erwiesen. Nach Analogien mit dem wachsenden Stärkekorn glaubt E. diese Differenzen auf verschiedenes Alter der Körnungen beziehen zu müssen, indem die grössere und dichtere Form die ältere darstelle.

Um die Löslichkeitsverhältnisse der eosinophilen Granulationen zu prüfen, haben wir zunächst Wasser und wässerige Lösungen von Kaliumbichromat (2 pCt.), Osmiumsäure (1 pCt.) und andere schwache Säuregemische (Essigsäure), ferner Glycerin, Alkohol, Amylalkohol, Aether, Schwefelkohlenstoff, Nelkenöl u. s. w. angewandt und gefunden, dass die Färbbarkeit durch alle diese Stoffe nicht aufgehoben wird*).

Die Schlüsse, welche sich durch diese reagentielle Prüfung ergeben, sind leider nicht im Stande, die chemische Natur der in Rede stehenden Körnung aufzuklären, sie gestatten jedoch, einige diesbezügliche Angaben früherer Forscher zu rectificiren.

Wie schon erwähnt, gleicht die eosinophile Granulation an Grösse und Glanz sehr dem Fett und ist sie deshalb von competentesten Beobachtern, selbst von Virchow, als Fettkörnchenkugeln angesprochen worden. Unsere Erfahrungen gestatten es, die Fettnatur der Körnung mit Sicherheit zurückzuweisen. Gegen dieselbe sprechen: 1. Die Färbbarkeit in sauren Farbstoffen, von welchen keine anderen Fettsorten tingirt werden. 2. Die Unlöslichkeit in Alkohol, Aether und Schwefelkohlenstoff. 3. Der Wassergehalt. 4. Die leichte Quellung in wässerigen Lösungen. 5. Das Verhalten gegen Osmiumsäure. 6. Die eigenthümliche hin und wieder vorkommende cylindrocrystalloide Form.

Weiterhin haben wir nachweisen können, dass die eosinophile Körnung kein Haemoglobin enthalte. Es lag gewiss nahe, in diesen Irrthum zu verfallen, weil sie ein leicht gelbliches Aussehen zeigt und sich in Farben tingirt, die wie Eosin von Autoritäten. z. B. Waldeyer, als Reagens auf Haemoglobin empfohlen worden sind. In der That haben Hayem und Pouchet derartige Annahmen gemacht; namentlich hat letzterer an verschiedenen Orten hervor-

*) In früheren Publicationen hat E. einige, hiervon abweichende Angaben gemacht, welche sich als irrthümlich, und zwar durch Verwechselung mit der Körnung (des Kaninchens) bedingt, erwiesen haben.

gehoben, dass gewisse Zellen, deren Identität mit eosinophilen sicher steht, Körnchen von Haemoglobin führten, und er hat hieraus eine neue Theorie, nämlich die der Haemoglobindegeneration der Zellen abgeleitet. Es gelingt jedoch leicht, durch Anwendung der Erhitzmethode und der Combinationsfärbung zu beweisen, dass diese Annahmen irrig sind. Sehr prägnante Resultate liefern, z. B. Präparate, die gering erhitzt der gleichzeitigen Doppelfärbung mit Aurantia-Eosin unterworfen wurden. Hieran zeigen sich nämlich alle Haemoglobin führenden Elemente, insbesondere die rothen Blutkörperchen pomeranzenfarben, die eosinophile Körnung dagegen rein roth, ohne jeden Stich in's Gelbe tingirt. Auch durch einfache Färbung kann man sich überzeugen, dass die α-Granulation und das Haemoglobin different seien. Für jeden sauren Farbstoff kann man nämlich eine, allerdings ziemlich hoch gelegene Hitzzone finden, bei der das Haemoglobin vollkommen seine Färbbarkeit einbüsst, die eosinophile Körnung dieselbe vollkommen erhält. Dabei liefert z. B. Indulin-Glycerin Bilder, in denen das Haemoglobin seine Naturfarbe bewahrt, während die Körnung intensiv schwarz tingirt ist.

Weiterhin sprechen gegen die Identität der beiden Stoffe die reagentiellen Verhältnisse. Wie schon erwähnt, wird durch Wasser und Glycerin an unerhitzten Präparaten das Haemoglobin vollkommen extrahirt, während die eosinophile Körnung ihre ursprüngliche gelbe Farbe und ihr Färbevermögen vollkommen erhält.

Leider gestatten, wie schon erwähnt, die angewendeten Reagentien es nicht, die Natur der Körnung festzustellen. Nur drei Eigenschaften möchten wir hier als für spätere Untersuchungen wichtig anführen: 1. dass der Körper wasserhaltig ist; 2. dass er im Wasser etwas quillt; 3. dass er bei hohen Temperaturen (über 160° C.) eine halbe Schmelzung erleidet, der Art, dass die normal isolirte Körnung hierbei zu einer homogenen, wachsartigen zusammensintert.

Vorkommen der eosinophilen Zellen.

Den Schluss meiner Arbeit soll die Erörterung der Frage bilden, ob der von uns beschriebenen Körnung eine Bedeutung zukomme, welche eine so ausführliche Behandlung rechtfertigt. Wir glauben dies ohne Weiteres bejahen zu können und zwar deshalb, weil die eosinophile Körnung, welche wir als Product einer specifischen Zellenthätigkeit kennen lernten, nicht auf gewisse Thier-

klassen beschränkt ist, sondern sich in der grossen Reihe der Wirbelthiere nachweisen lässt.

Schon E. hat sie beim Frosch, sowohl im Blut als in den blutbereitenden Organen gefunden. Wir haben dies bestätigen können und haben ihr Vorkommen beim Triton und Emys europaea constatirt.

Auch die Taube zeigte sie in nennenswerther Menge im Blut und in der Milz.

Ferner überzeugten wir uns von ihrem Vorhandensein im Knochenmark des Kaninchens, Meerschweinchens, Hundes und Kalbes.

Wir fanden die eosinophile Körnung ferner in nicht unbeträchtlicher Zahl im Blute des Pferdes, wo sie wohl den viel besprochenen Semmer'schen Leucocyten entsprechen *).

Diese Angaben erläutern wohl genügend die weite Verbreitung der in Rede stehenden Elemente. Für ihre Bedeutung spricht ferner die Betrachtung der ontogenetischen Verhältnisse; denn wir haben sie schon in frühen Stadien des Embryo, und zwar vorläufig beim Kaninchen und Menschen nachgewiesen.

Endlich noch ein Wort über den wichtigsten Punkt, nämlich über das Vorkommen unserer Granulation beim Menschen, und über ihre klinisch pathologische Bedeutung.

Schon nach den ersten Beobachtungen E.'s findet sich die eosinophile Körnung constant, wenn auch nur in geringer Menge im normalen Menschenblut. Wir haben uns durch zahlreiche Nachuntersuchungen davon ebenfalls überzeugt. Auch haben wir keine Vermehrung der sie führenden Leucocyten bei acuten (z. B. nach Febris recurrens) und chronischen (posthaemorrhagischen) Leucocytosen constatiren können.

Der einzige pathologische Process, bei welchem die, eosinophile Granulation führenden Zellen in nennenswerther Weise vermehrt sind, ist die Leukaemie. An Präparaten, welche 6 Einzelfälle dieser Krankheit repräsentiren, habe ich mich von der Richtigkeit dieser von E. schon früher publicirten Angabe überzeugt.

Wenn man bedenkt, dass die bisher übliche Blutuntersuchung uns in vielen Fällen in der Entscheidung der Frage, ob eine hoch-

*) Damit ist die Theorie von A. Schmidt und Semmer widerlegt, nach welcher das präsumirte Haemoglobin der Körnung in den Kern der Zelle hineindiffundire, der haemoglobingeschwängerte Kern frei würde und nun ein fertiges rothes Blutkörperchen darstelle.

gradige Leukocytose oder Leukaemie vorliegt, vollkommen im Stich läst, und wenn man ferner bedenkt, dass die Anfangsstufen dieser Krankheit unserer Diagnose fast unzugänglich sind, so wird man die Auffindung der eosinophilen Zellen immerhin als eine dankbare Bereicherung für unsere Diagnostik anerkennen. Hervorzuheben ist dabei ausserdem, dass die Darstellung der betreffenden Elemente gerade am Menschen eine so einfache ist, dass jeder Praktiker sie leicht ausführen kann. Es genügt nämlich, etwas auf einem Deckgläschen in dünner Schicht angetrocknetes Blut mit Eosin-Glycerin oder einem analogen sauren Farbstoff zu tingiren, das Präparat dann kurze Zeit in Wasser abzuspülen, zu trocknen und bei einer stärkeren Vergrösserung zu untersuchen. Handelt es sich dann um eine Vermehrung der eosinophilen Zellen, so springen diese sofort, selbst dem ungeübten Beobachter durch ihre intensive Färbung in die Augen.

VII.

Anämische Befunde. De- und Regeneration rother Blutscheiben.

Von

Dr. Ehrlich.

(Verhandlungen der Gesellschaft der Charitéärzte zu Berlin vom 10. Juni und 9. December 1880.)

Der Vortragende giebt zunächst, unter besonderer Würdigung der neueren Arbeiten von Hayem und Rindfleisch, eine kurze Uebersicht der Ansichten, die zur Zeit über die Vorstufen der rothen Blutkörperchen herrschen. Gerade der Umstand, dass die Untersuchungen von Hayem, welche eine hämatopoëtische Function der kernhaltigen rothen Blutkörperchen energisch zurückweisen, zur Zeit in weiten Kreisen Geltung besitzen, veranlasst Vortragenden, seine diesbezüglichen mehrjährigen Erfahrungen mitzutheilen.

Es existiren in der überreichen Literatur der progressiven perniciösen Anämie nur 2 Fälle, bei denen intra vitam kernhaltige

rothe Blutkörperchen nachgewiesen; Vortragender hat aber nach seinen anderwärts erläuterten Methoden solche bei allen Formen schwerer Anämien, gleichgültig, ob sie traumatisch oder essentiell waren, constant durch kürzere oder längere Zeit hindurch im Blute aufgefunden. Er unterscheidet im wesentlichen 3 Formen kernhaltiger rother Blutkörperchen, und zwar 1. solche, deren Grösse derjenigen der normalen rothen Blutkörperchen entspricht, Normoblasten, 2. andere, die als die Vorstufen von Riesenblutkörperchen (Hayem) anzusehen und die als Megaloblasten bezeichnet werden, und 3. die einen ausserordentlich seltenen Befund darstellenden Micro- oder Poikiloblasten.

Besonders wichtig ist es, dass bei einfachen, durch grossen Blutverlust entstandenen Anämien und bei Leukämie fast ausschliesslich Normoblasten im Blute circuliren, während bei progressiven, perniciösen Anämien in der grossen Mehrzahl der Fälle Megaloblasten nachgewiesen wurden.

Gerade diese Befunde bestimmten Vortragenden, nach etwaigen anderen Differenzen zwischen diesen beiden Varietäten zu suchen. In der That konnte er eine solche in dem Modus finden, durch den sich diese zwei Vorstufen zu fertigen Elementen umbilden. Während nämlich die Normoblasten, wie Rindfleisch angiebt, und es auch Vortragender vielfach bestätigen konnte, ihren Kern als ein weiterhin entwickelungsfähiges Gebilde ausstossen, verfällt derselbe bei der Reifung der Megaloblasten einer eigenthümlichen Degeneration. Weitere Untersuchungen lehrten, dass diese Art der Blutbildung durch Megaloblasten ein im foetalen Leben häufiger Vorgang ist.

Weiterhin erwähnt Vortragender, dass man im anämischen Blute häufig eine Degeneration von rothen Blutscheiben nachweisen könne, die schliesslich zu ihrem Zerfalle und der Bildung der bekannten, von Ries geschilderten Produkte führe. An Trockenpräparaten, die erhitzt und in essigsaurer Eosin-Hämatoxylin-Lösung tingirt sind, zeigen normale Blutkörperchen eine intensive reine Orangefärbung, während die von ihm gefundene Degeneration durch einen Stich in's roth-violette, bei vorgeschrittenen Fällen in's reinviolette charakterisirt ist. Diese Verhältnisse konnten auch bei einfachen traumatischen Anämien, und zwar schon kurze Zeit nach erfolgter Blutung demonstrirt werden. Es scheint mithin, als ob die dünne Beschaffenheit des anämischen Serum als solche einen schädigenden Einfluss auf viele Blutscheiben ausübe.

Diese Befunde sind geeignet, ein gewisses Licht auf das Wesen der perniciösen Anämie zu werfen. De- und Regeneration laufen, wie gezeigt, auch bei uncomplicirten Anämien constant neben einander her; von dem Ueberwiegen des einen oder des anderen Vorganges wird es abhängen, ob eine einfache Anämie in Heilung übergehe, oder in die progressive, perniciöse Form umschlage.

Im Anschlusse an diesen Vortrag erwähnt Redner*) zunächst, dass er seitdem wiederum ein Dutzend schwerer traumatischer Anämien untersucht und bei allen — bei der Mehrzahl durch 2, 3 und 4 Wochen hindurch — kernhaltige Blutkörperchen von normoblastischem Typus nachgewiesen habe. Andere concomitirende Erkrankungen — und es kamen besonders Sepsis und Inanition (bei Ulcus ventriculi) in Betracht — schienen keinen Einflusss auf die Art der Regeneration der Blutscheiben zu haben. Gerade diese Erfahrungen veranlassen den Vortragenden nochmals auf die diagnostische und prognostische Bedeutung dieser Elemente zurückzukommen und nochmals die Normoblastsn als für secundäre, die Megaloblasten (besser Gigantoblasten) als für essentielle Anämien charakteristisch hinzustellen.

Allerdings muss noch hervorgehoben werden, dass gewisse Processe — auch ohne Vermittelung einer Anämie — direct reizend auf die blutbereitenden Organe, insbesondere das Knochenmark, wirken und so das Auftreten kernhaltiger rother Blutkörperchen in der Circulation bewirken können. Der Vortragende hat im ganzen drei derartige Fälle beobachtet, und zwar je einen von hämorrhagischen Pocken, acuter Phosphorvergiftung und Chloroform-Icterus; letzteren durch die Güte des Herrn Professor Dr. Gusserow.

Auch die eigenthümliche, durch essigsaures Eosin-Haematoxylin nachzuweisende Degeneration der rothen Blutscheiben hat Vortragender in allen seinen neueren Fällen auffinden können. Es handelt sich bei diesem Vorgange, der sich wohl der Weigert'schen Coagulationsnekrose am nächsten anschliesst, darum, dass sich eine in Haematoxylin färbende Substanz allmälig und in diffuser Weise im Stroma der Blutscheibe ablagert, und dass letztere entsprechend

*) Gesellschaft der Charité Aerzte. Sitzung vom 9. December 1880. Conf. Berliner klin. Wochenschr. vom 17. Januar 1881.

den weiteren Fortschritten der Degeneration immer mehr an Haemaglobin verarmt.

Streng hiervon geschieden ist eine zweite Veränderung der rothen Blutkörperchen, die schon andeutungsweise unter normalen Verältnissen, häufiger bei Anämien auftritt. Es handelt sich hierbei darum, dass in Stroma der Bluttcheiben feine, dichte und elegante Netze auftreten, die sich in gewissen Farbstoffen intensiv tingiren. Am besten verfährt man zu ihrem Nachweis derart, dass man dünne, lufttrockene Blutpräparate mit einer wässrigen, gesättigten Lösung von Methylenblau behandelt; es färbten sich hierbei nur die Kerne der Leukocythen und die in Frage kommenden Netze der rothen. Dieser Process dürfte wohl kaum wie der vorher erwähnte als regressiv anzusehen sein, sondern vielmehr auf eine stärkere Entwickelung protoplasmatischen Elemente zu beziehen sein*).

Wenn auch die oben geschilderten Befunde ein fast reguläres Attribut der Anämien bilden, so betreffen sie doch immerhin nur einen relativ geringen Theil der rothen Blutkörperchen, und erklärt es sich vielleicht hierdurch, dass sie bis jetzt der Beobachtung fast vollkommen entgangen sind. Ganz anders liegen die Verhältnisse für die bei Anämien so häufig und dann in einer geradezu imponirenden Massenhaftigkeit auftretenden kleinen und irregulären rothen Blutkörperchen, für die Poikilocythen Quincke's. Trotznem diese Dinge die Aufmerksamkeit der Untersucher auf sich ziehen müssten und auch thatsächlich erweckt haben, ist ihre Bedeutung doch im allgemeinen unklar gebliebn. Erst der neueste Autor, Hayem, ist in Bezug auf diese Gebiete zu klaren und scheinbar abschliessenden Resultaten gelangt. Für ihn sind die Poikilocythen junge, unfertige Blutscheiben und durch eine progressive Metamorphose seiner Haematoblasten entstanden, die ihrerseits den längst bekannten von Riess als Zerfallskörperchen gedeuteten Elementen entsprechen.

Im Gegensatz hierzu sieht der Vortragende in den Poikilo-

*) Ich halte zur Zeit diese Unterscheidung nicht mehr aufrecht. Der mehr verwaschene Charakter der Färbung, welcher bei der ersten Methode mehr in den Vordergrund tritt, hängt wohl von dem starken Säuregehalt der Lösung ab. Dagegen halte ich gegenüber Gabritschewsky an dem degenerativen Charakter fest. Nachträglicher Zusatz.

cythen die Producte einer unter dem Einfluss der Anämie vor sich gehenden Fragmentation der rothen Blutkörperchen.

Andeutungen von solchen Vorgängen sah der Vortragende unter den verschiedensten Verhältnissen; er sah dann im Blute freie und ausserordentlich kleine Hämoglobinpartikelchen, die offenbar, wie schon die bald rundliche, bald hantelförmige oder spermatozoenähnliche Form andeutete, durch Abschnürung aus den rothen Blutkörperchen entstanden sind. Das, was das anämische Blut darbietet, ist nur die qualitative Erweiterung desselben Vorgangs, und zwar sowohl in Bezug auf die Zahl der ergriffenen Blutscheiben, als auch insbesondere auf die Grösse der Fragmente, die alle Zwischenstufen vom coccenähnlichen Korn bis zu Körpern vom halben Volumen der Blutkörperchen darbieten.

Das Wesentliche des Vorgangs sieht E. darin, dasss sie durch die Anämie vermittelte (chemische) Aenderung des Blutserums ihrerseits reizend auf die rothen Blutkörperchen resp. ihre protoplasmatischen und contractilen Bestandtheile wirkt, und ähnlich wie vermehrte Wärmezufuhr Theilungen und Fragmentation herbeiführt. Für diese Auffassung spricht auch der Umstand, dass geeignete Formen der Poikilocythen, insbesondere die flaschen- und keulenförmigen häufig deutliche Eigenbewegungen zeigen.

Der Umstand, dass die Poikilocythen die typische Gestaltung der Blutscheibe, insbesondere die Dellung mehr weniger nachahmen, bietet für das Verständniss gewisse Schwierigkeiten. Für den, welcher die Scheibenform der rothen Blutkörperchen nicht, wie Rindfleisch, auf mechanische Verhältnisse bezieht, sondern als Product einer dem Protoplasma immanenten formbestimmenden Eigenschaft ansieht, dürfte es nahe liegen, die Gestaltung der Poikilocythen ebenfalls durch die Wirkung des in ihnen enthaltenen specifischen Protoplasmas zu erklären. So zerfällt, um ein allerdings etwas rohes Beispiel anzuführen, ein Oeltropfen wiederum in kugelige Tropfen, weil Ganzes und Theil denselben formbestimmenden Gesetzen unterworfen.

VIII.

Ueber einen Fall von Anämie mit Bemerkungen über regenerative Veränderungen des Knochenmarks*).

Von

Prof. Dr. Ehrlich.

Die Literatur der perniciösen Anämie ist eine ausserordentlich grosse, so dass die Veröffentlichung einzelner Fälle, soweit sie nicht erheblich von der Norm abweichen, nur noch ein mehr lexicographisches Interesse darbietet.

Ich habe aus diesem Grunde aus der überreichen Casuistik, die ich im Laufe der Jahre sammeln konnte, nur zwei Fälle veröffentlicht, weil diese durch besondere Eigenheiten ausgezeichnet waren. Der eine von ihnen betraf die sehr seltene Combination von perniciöser Anämie mit periostalem Sarcom, während der zweite durch ein eigenartiges und ganz isolirt dastehendes Verhalten der Leukocythen, in specie der polynucleären Form, mir von principieller Bedeutung zu sein schien**).

Auch im letzten Jahre habe ich an der Klinik des Herrn Geheimrath Gerhardt unter anderen einen Fall beobachten können, der einen bemerkenswerthen Blutbefund darbot und den ich deswegen mittheilen zu müssen glaube, weil er beweist, bis zu welcher Feinheit mittelst der mikroskopischen Untersuchung die Diagnostik der Bluterkrankungen gebracht werden kann.

Aussdem dürfte sich hierbei auch Gelegenheit bieten, den Standpunkt zu präcisiren, den ich in einigen gegenwärtig mehr in den Vordergrund des Interesses gestellten Fragen einnehme. Zunächst lasse ich die Krankengeschichte des Falles folgen.

Anamnese: Hedwig Sch., 21jährige Arbeiterin, recipirt am 23. Juni 1887. Stammt aus gesunder Familie. Eltern und 9 Geschwister leben, 2 Geschwister sind an intercurrenten Krankheiten gestorben. Pat. überstand im vorigen Jahre Dysenterie und Lun-

---

*) Charité-Annalen, Jahrgang XIII. 1888.

**) Siehe Charité-Annalen Jahrgang V. S. 198 und Charité-Annalen Jahrgang XII.

genentzündung; will sonst gesund gewesen sein. Sie giebt an, dass sie nach Schnittwunden immer sehr stark geblutet habe. Ist seit dem 20. Jahre menstruirt, die Menses waren regelmässig, ohne Schmerzen, stark, 3—5 Tage andauernd.

18 Tage vor der Aufnahme erkrankte Pat. an Metrorrhagie, die am 27. Juni die Ueberführung auf die gynäkologische Station veranlasste. Der damalige Befund war folgender: Abdomen flach, unempfindlich, ohne besondere Resistenz. Es besteht kein Blutabgang aus den Genitalien. Das Orificium externum lässt den den Finger eindringen; Orificium internum nicht durchgängig. Im Cervix ein derbes Blutgerinnsel. Uterus ausserordentlich schlaff. Durch Curettement wird ein Eihautrest ähnlicher Fetzen entfernt. Letzte Periode konnte damals nicht festgestellt werden. Wegen hochgradiger Anämie wurde Pat. auf die innere Station verlegt. Pat. klagt über Kopfschmerzen, Flimmern vor den Augen und ähnlichen anämischen Beschwerden.

Status praesens: Pat. ist klein, von zierlichem Knochenbau, Muskulatur wenig entwickelt. Panniculus mässig fettreich. Enormer Grad von Anämie, wachsbleiche Farbe des Gesichts. Die sichtbaren Schleimhäute zeigen kaum eine Spur von Roth, blaue Ränder um die Augen, livide Verfärbung der Nase. Die Conjunctiva bläulich, ohne eine Spur von Gelbfärbung. Pupillen beiderderseits mittelweit, reagiren prompt auf Licht.

Ophthalmoskopischer Befund: Linkes Auge: Sehr zahlreiche Netzhautblutungen, welche hauptsächlich in der Nähe der Papille radiär angeordnet sind. Die Begrenzung der Papille ist nicht scharf. Sehnerveneintritt in leichtem Grade prominent. Die Gefässe der Retina sind zum Theil wie verschleiert.

Rechtes Auge: Die Veränderungen sind noch viel hochgradiger, als am linken Auge; die Grenzen der Papille vollständig verwaschen, enorm zahlreiche Blutungen.

Die Zähne sind wohl erhalten. Am Zahnfleisch der unteren Schneidezähne findet sich eine leichte hämorrhagische Verfärbung. In der Mittellinie ist ein Zapfen der Gingiva nekrotisch und weich. Die Zunge ist nicht belegt, sehr blass. Fauces anämisch, ohne weitere Veränderungen.

Am Halse ausgesprochene arterielle und venöse Pulsation. Die Vena jugularis deutlich angeschwollen.

An beiden Lungenspitzen ist der Schall gleich. — Lungengrenzen: In der Mamillarlinie am oberen Rand der 6. Rippe, in

der rechten Parasternallinie im 5. Intercostalraum. Hinten unten in der Scapularlinie am oberen Rand der 10. Rippe. Die Lungengrenzen verschieben sich respiratorisch ergiebig. Auscultatorisch überall Vesiculärathmen, sowie percutorisch heller Schall, nur über den Unterlappen vereinzelte trockene Rasselgeräusche.

Der Spitzenstoss im 5. Intercostalraum ein wenig nach aussen von der Mamilla. Die Herzdämpfung beginnt am oberen Rand der 4. Rippe überragt ein Finger breit den rechten Sternalrand und reicht nach links nicht ganz bis zum Spitzenstoss.

An der Herzspitze hört man den ersten Ton schwächer und ein Geräusch, welches vor dem 1. Ton beginnt und sich in die Systole hinein fast bis zum 2. schwachen Ton erstreckt.

An der Pulmonalis systolisches Geräusch und verstärkter 2. Ton. An der Aorta systolisches Geräusch und schwacher 2. Ton. An der Tricuspidalis und im Bereich des ganzen Sternum systolisches und diastolisches Geräusch, schwacher 2. Ton.

Puls klein, weich und dicrot.

An der Brachialis bei ganz schwach aufgesetztem Stethoskop ein arteriendiastolisches kurzes Geräusch.

Leberdämpfung: Unterer Rand steht in der rechten Mamillarlinie genau am Rippenbogen, in der Mittellinie ein Finger breit unterhalb des Proc. xiphoid. Milzdämpfung ist 5½ Ctm. breit, Spitze nicht deutlich palpabel.

Abdomen weich, nur wenig druckempfindlich, keine Oedeme.

Keine Lymphdrüsenschwellung.

Beim Aufsitzen Ohnmachtsanfälle, Sensorium ziemlich benommen. — Urinmenge 800, spec. Gew. 1011. Abendtemperatur 38,0.

Der Decursus morbi war entsprechend den geschilderten Erscheinungen ein rapider. Es traten bald anämische Reizerscheinungen schwerster Art auf, Delirien, hochgradige Dyspnoe, die am 5. Juli den Exitus herbeiführten. Auch eine sub finem vitae vorgenommene ausgiebige subcutane Blutinjection hatte jede recreative Wirkung vermissen lassen.

Die Autopsie ergab entsprechend den im Leben beobachteten Erscheinungen folgenden Befund: Zunächst die Zeichen einer schweren Anämie, insbesondere Verfettung des Herzfleisches und multiple Blutungen am Pericard und kleinere an der Retina.

Ueber den Genitalbefund sagt das Sectionsprotokoll Folgendes aus: Uterus klein, Hals zeigt vollständig erhaltene Plicae, im Cor-

pus fehlt die Schleimhaut, derselbe umschliesst ein zweihörniges festes Coagulum.

An den gegebenen Daten lässt sich erkennen, dass es sich in diesem Falle nicht um eine progressive perniciöse Anämie, sondern eine secundäre, posthämorrhagische Anämie gehandelt habe. Ob die profusen uterinen Blutungen durch einen Abort bedingt waren, oder ob sie, wie nicht wahrscheinlich, nur als eine auf diathetischer Grundlage bedingte Steigerung des physiologischen Vorganges anzusehen sind, ist für die Gesammtauffassung des Falles ohne grossen Belang*).

Interessanter ist die Frage nach den Gründen, welche den perniciösen Verlauf des Falles bedingten.

Im Allgemeinen bieten ja gerade die Blutungsanämien, insofern ihre Ursache keine maligne ist, eine ganz günstige Prognose. Ist erst einmal der das Leben gefährdende anämische Insult glücklich überstanden, so pflegt erfahrungsgemäss der Organismus selbst hochgradige Blutverluste in einer zunächst zwar nothdürftigen, aber für die Lebensmöglichkeit doch ausreichenden Weise zu compensiren und so die Frist zu ermöglichen, die für die Regeneration erforderlich ist. Gerade in dieser Richtung lieferte die mikroskopische Analyse des Blutes, die ich nun folgen lasse, einen für die Klärung der Sachlage erwünschten Aufschluss.

Das Blut war makroskopisch, wie zu erwarten, von auffällig heller Färbung und selten geringem Färbungsvermögen. Die rothen Blutscheiben waren an Zahl enorm vermindert, indem im Kubikmillimeter sich nur 213,360 vorfanden. Die rothen Blutkörperchen

*) Bei dieser Gelegenheit möchte ich erwähnen, dass ich vor Jahren einen Fall beobachtet habe, in welchem eine tödtliche Menstrualblutung durch hämorrhagische Diathese bedingt wurde. Es handelte sich um ein junges Mädchen, welches mehrere Jahre an wiederholten Attaquen von Pupura haemorrhagica behandelt wurde. Jedesmal wenn diese Anfälle mit der Menstruationsperiode zusammenfielen, kam es zu heftigen, geradezu unstillbaren Uterinblutungen, die erst sistirten, wenn eine Anämie schweren Grades eingetreten war. Einem derartigen Anfalle war Pat. schliesslich erlegen. Es fand sich hier bei der Autopsie eine enorme Blutleere und eine so intensive Verfettung des Herzmuskels, wie ich sie seither nie beobachtet habe. Die Schleimhaut des noch infantilen Uterus war vollkommen intact und gelang mir auch bei genauester Untersuchung nicht, eine Andeutung der Wege zu finden, auf welchen so colossals Blutmengen eine immerhin relativ beschränkte Oberfläche verlassen hatten.

zeigten im Allgemeinen einen mässig guten Haemoglobingehalt. Ihre Grösse war eine wechselnde, jedoch derart, dass die kleineren Typen durchaus vorwiegend waren. Schistocyten waren in nicht gerade reichlicher Anzahl vorhanden.

Ich möchte vorschlagen, für die von Quincke eingeführte Bezeichnung Poikilocyten den oben erwähnten Namen einzuführen, da mir derselbe der Sachlage mehr zu entsprechen scheint. Ich habe in früheren Arbeiten zu zeigen versucht, dass die sogenannten Poikilocyten derart entstehen, dass sich Theile der rothen Blutkörperchen abschnüren und im Blut als selbstständige Gebilde weiter functioniren, ein Vorgang, den ich als Act der Compensation auffasse, welcher durch Vergrösserung der respirirenden Oberfläche den Ausfall der normalen Blutscheiben zu ersetzen sucht.

Im Allgemeinen muss ja zugegeben werden, dass die Abschnürungsproducte der rothen Blutkörperchen sich in ihrer Form weit labiler verhalten als die rothen Blutscheiben selbst, so dass ihre Form im Allgemeinen ein vielgestaltiges Bild darstellt, welches den von Quincke gewählten Namen einigermassen rechtfertigt (*ποίκιλος*, bunt). Es ist nun diese Polymorphie zwar ein häufiges Accidenz, aber nicht ein constantes oder nothwendiges Kriterium. Ich wenigstens erinnere mich, bei meinen Untersuchungen mehrfach kleine und kleinste Schistocyten gefunden zu haben, die insgesammt den Discus der normalen Blutscheibe annähernd wiederspiegelten. Die Vielgestaltigkeit der Poikilocyten ist eben nur der Ausdruck äusserer Bedingungen, speciell des Einflusses einer chemischen Veränderung des Blutserums, die offenbar die discoplasmareicheren und daher empfindlicheren Schistocyten intensiver beeinflusst, als die normale Blutscheibe.

Mit dem Wesen der Sache hat die Vielgestaltigkeit eigentlich nichts zu thun, und dürfte der Name Schistocyten (*σχίζω*, spalte) den Kern der Sache besser definiren. Ich bezeichne mithin mit dem Namen Schistocyten unabhängig von der Form alle diejenigen Elemente, die so klein sind, dass sie nur als Theilproducte von Blutscheiben aufgefasst werden können. Zur Stütze meiner Ansicht bemerke ich, dass ich weder bei der Untersuchung des Blutes, noch der blutbereitenden Organe, sei es bei Mensch oder Thier, kernhaltige Vorstufen der Poikilocyten (Poikiloblasten) auffinden konnte. Entsprechend diesem Befunde also findet weder im Blut,

noch in den blutbereitenden Organen eine Bildung von Poikilocyten statt*).

Die von mir geschilderten Degenerationsformen der rothen Blutkörperchen, die dadurch gekennzeichnet sind, dass sich in ihnen eine unter progressiver Verarmung an Haemoglobin durch Anilinfarbstoffe, z. B. Methylenblau, darstellbare Substanz einlagert, sind in reichlicher Menge vorhanden. Kernhaltige rothe Blutkörperchen wurden nicht gefunden. Es wurden zahlreiche Präparate wiederholt stundenlang untersucht, ohne dass überhaupt ein einziges derartiges Element zur Beobachtung gelangt wäre.

Was die weissen Elemente des Blutes anbetraf, so zeigte schon die Untersucheng des frischen Blutes, dass dieselben sicher nicht vermehrt, sondern eher vermindert waren. Da eine Zählung der Leucocyten intra vitam aus äusseren Umständen nicht möglich war, so habe ich mich bemüht, post mortem am Trockenpräparat das Verhalten der rothen zu den weissen annähernd festzustellen.

Ich benutze zu diesen Zählungen ein Verfahren, mit dessen weiterer Ausbildung ich noch beschäftigt bin, und welches darauf basirt, dass zunächst alle, in einem Gesichtsfelde befindlichen weissen Blutkörperchen gezählt werden und dann durch geeignete Metallblenden mit centralem quadratischen Ausschnitt ein leicht bestimmbarer aliquoter Theil des Gesichtsfeldes ausgeschaltet wird, in welchem die rothen Blutkörperchen gezählt werden**). Eine

---

*) Während der Abfassung dieser Mittheilung gingen mir die hämatologischen Untersuchungen des Herrn Dr. Graeber zu, in denen er ausspricht, dass die Poikilocyten im circulirenden Blute nicht präformirt seien. Indem ich mir vorbehalte, auf diesen Punkt speciell zurückzukommen, möchte ich hier nur bemerken, dass ich durch die verschiedenartigsten Untersuchungsmethoden von der Präexistenz der Schistocyten mich überzeugt habe. Die anders lautenden Befunde von Graeber erklären sich wohl dadurch, dass derselbe für Entscheidung dieser difficilen Frage vorwiegend wenig geeignete Untersuchungsmethoden, insbesondere feuchte Präparate und alterirende Zusatzflüssigkeiten in Anwendung gezogen hat. Zur Entscheidung dieses Punktes eignen sich nach meiner Ansicht ausser der Trockenmethode nur solche Flüssigkeiten, die, wie geeignete Sublimatmischungen, eine absolute und sofortige Fixation des Haemoglobins bewirken.

**) Auf meine Veranlassung werden derartige Blenden von Zeiss hergestellt. (Nachträglicher Zusatz.)

einfache Multiplication ergiebt dann ohne weiteres sofort das relative Verhältniss der rothen zu den weissen. Selbstverständlich müssen hierbei, um etwaige ungleichmässige Vertheilungen der weissen zu den rothen, die ja bei Trockenpräparaten nicht ganz zu vermeiden sind, möglichst auszugleichen, eine grosse Anzahl von Einzelbestimmungen in der geschilderten Weise vorgenommen werden. Speciell in diesem Falle waren, wie fast immer bei anämischem Blute, die Präparate ausserordentlich dünn und gleichmässig ausgefallen, und bot die Zählung auch nicht die geringste Schwierigkeit dar. Dieselbe ergab ein Verhältniss von 1 : 1000, d. h. ein solches, welches sich den oberen Grenzen des Normalen nähert. Da nun aber die Zahl der rothen Blutkörperchen an und für sich enorm vermindert war, so folgt, dass die absolute Menge der Leucocyten, wie eine solche durch die Zahl der im Kubikmillimeter enthaltenen weissen Elemente repräsentirt wird, in entsprechendem Maasse herabgesetzt sein musste.

Bei traumatischen Anämien findet man eine relative, wohl auch absolute Vermehrung der weissen Blutkörperchen, und galt es daher zu entscheiden, von welchen Bedingungen in diesem Falle die Verarmung an Leucocyten abhängig sei. Der Weg war durch meine früheren Arbeiten gegeben. Die Zählung ergab, dass die grösste Menge der weissen Blutkörperchen aus Lymphocyten bestand (80 pCt.), während die polynucleären neutrophilen durch 14 pCt., grosse mononucleäre durch 3 pCt. und Uebergangsformen ebenfalls durch 3 pCt. repräsentirt wurden. Es handelt sich mithin um eine starke Herabsetzung der Leucocytenmenge mit beträchtlicher, das Dreifache des normalen Procentsatzes erreichender Vermehrung der Lymphocyten. Solche Befunde kommen, wie ich und mein Schüler Einhorn gezeigt haben, nur dann vor, wenn die dem lymphatischen Apparate opponirte Milz-Knochenmarkgruppe nicht in normaler Weise functionirt. Auch für die Beurtheilung der Frage, ob physiologisch die lineale oder die myelogene Production gelitten habe, lassen sich ganz bestimmte und entscheidende Anhaltspunkte gewinnen, und zwar auf Grund folgender Daten: Zunächst fehlten die eosinophilen Zellen, deren normale und ausschliessliche Ursprungsstätte das Knochenmark ist, in diesem Falle vollkommen, so dass ich bei Durchmusterung vieler Präparate überhaupt kein derartiges Element zu Gesicht bekam. Nun sind die eosinophilen Zellen ein constanter Bestandtheil des normalen Blutes, häufig findet man von ihnen 2—4 pCt., ja es kann ihre Zahl gelegentlich

bis auf 10 pCt. im normalen Blute steigen. Es ist mithin das absolute Fehlen der eosinophilen Zellen ein wichtiges Symptom, das nur auf ein Organ, nämlich das Knochenmark, bezogen werden kann.

In der gleichen Richtung liess sich der vollkommene Mangel kernhaltiger rother Blutkörperchen verwerthen. Ich habe früher gezeigt, dass man bei allen schweren Fällen von Anämie kernhaltige rothe Blutkörperchen auffinden kann, die den sichtbaren Ausdruck lebhafter Regeneration der rothen Blutscheiben darstellen. Es hat sich damals die interessante Thatsache ergeben, dass man sogar aus der Art der kernhaltigen rothen Blutkörperchen sicherer als auf andere Weise die Form der Anämie bestimmen kann, insofern als man bei secundärer Anämie kernhaltige Blutkörperchen von normaler Grösse — Normoblasten — vorfindet, während bei perniciöser Anämie eine weit grössere Form — Gigantoblasten — vorhanden ist, die den Typus der embryonalen Blutbildung repräsentiren. Ich bin gewohnt, die Untersuchung eines anämischen Blutes erst dann abzuschliessen, wenn ich über die Form der kernhaltigen rothen Blutkörperchen Aufschluss gewonnen habe, und kann ich auf Grund mehrjähriger Erfahrung versichern, dass ich dieses Kriterium als das werthvollste für die Differentialdiagnose halten kann. Sehr häufig sind ja unter diesen Bedingungen kernhaltige rothe Blutkörperchen in nur geringerer Menge vorhanden und bedarf es öfters eines zeitraubenden Suchens, um solche aufzufinden, jedoch gelingt dieses schliesslich immer. Ich war daher nicht wenig erstaunt, als ich in dem vorliegendem Falle von hochgradiger Anämie nicht ein einziges derartiges Element auffinden konnte, und auch bei seither vielfach wiederholten Nachuntersuchungen nicht zu Gesicht bekommen konnte. Ich schloss aus diesem negativen Verhalten, dass in diesem Falle die Regeneration der rothen Blutscheiben nicht in sufficienter Weise vor sich ginge und glaubte hierauf, sowie auf das Fehlen der eosinophilen Zellen gestützt, solches auf ein mangelhaftes Functioniren des Knochenmarkes beziehen zu müssen*).

Seit den Untersuchungen von Cohnheim wissen wir, dass bei schweren Anämien der verschiedensten Art das Fettmark der grossen Röhrenknochen eine Metamorphose in rothes Knochenmark

---

*) Einen zweiten, ganz analogen Fall habe ich seither beobachtet; auch bei diesem ergab die Autopsie einen gleichen Befund.

erleidet, welches die Bildungsstätte zahlreicher kernhaltiger rother Blutkörperchen ist. Ich hatte mich gewöhnt, auf diese salutäre Reaction, die ausgedehnte Centren hämoglobinbildender Parenchyme entstehen lässt, das Vorhandensein kernhaltiger rother Blutkörperchem im Blute zu beziehen, und so lag es nahe, das im vorliegenden Falle constatirte Verhalten darauf zurückzuführen, dass hier diese Metamorphose des Knochenmarks in mangelhafter Weise vor sich gegangen sei. Ich stellte daher auf Grund des ausführlich geschilderten Blutbefundes intra vitam mit aller Bestimmtheit die Diagnose, dass die Umwandlung des Fettmarkes in rothes Knochenmark eine mangelhafte sein würde. Die Autopsie bestätigte diese Voraussetzung, indem sich im Mark des Femur am oberen Ende rein schwefelgelbes, am unteren Ende nur röthlich gelbes Fettmark vorfand, so dass auch der Herr Obducent Dr. Israel diese Zustände als dem Grade der Anämie durchaus nicht proportionale bezeichnete.

Meiner Ansicht nach erklärt der geschilderte Befund einen Theil der vorher aufgeworfenen Frage nach dem perniciösen Charakter dieses Falles. Wie ich in früheren Arbeiten schon hervorgehoben habe, leidet bei jedem starken Blutverlust an erster Stelle das Blut selbst. Wenige Tage nach jedem grösseren Blutverlust findet man im Blute neben zahlreichen Poikilocyten Degenerationsvorgänge im Stroma der Blutscheiben, die auch im vorliegenden Falle nachgewiesen worden sind.

Es bildet mithin der anämische Zustand des Blutes an und für sich eine continuirliche Quelle für weitere Verarmung des Blutes an geformten Elementen und wird diese, falls die Regeneration neuer Blutscheiben eine unzureichende ist, an und für sich dem Krankheitsverlauf einen perniciösen Charakter verleihen.

In diesem Sinne habe ich schon vor 10 Jahren geäussert: De- und Regeneration laufen auch bei uncomplicirten Anämien constant neben einander her; von dem Ueberwiegen des einen oder des anderen Vorganges wird es abhängen, ob diese einfache Anämie in Heilung oder in die progressive perniciöse Form umschlage.

Zum Schluss möchte ich noch hervorheben, dass es mehr als wahrscheinlich ist, dass man durch Zählung der im Blute enthaltenen kernhaltigen rothen Blutkörperchen, die am Trockenpräparate nach der oben geschilderten Weise erfolgen könnte, vielleicht ein Kriterinm der jeweiligen Intensität des Regenerationsvorganges

gewinnen könnte. Ich behalte mir vor, später auf diesen Punkt zurückzukommen.

Nachtrag: Nachdem diese Arbeit abgeschlossen, ging mir eine Abhandlung von Dr. Löwit*) zu, in welcher er ebenfalls über den Nachweis kernhaltiger rother Blutkörperchen berichtet. Die Methode, die er hierbei zur Anwendung gezogen hat, ist nach meiner Ansicht eine für klinische Zwecke durchaus unverwendbare. Sie besteht darin, dass er das Blut in verdünnter Pacini'scher Flüssigkeit auffängt und dann das feuchte Blut mit Carminlösung färbt, die die Kerne der rothen Blutkörperchen tingiren soll. Löwit hat 15 derartige Formen kernhaltiger Blutkörperchen auf der seiner Abhandlung beigegebenen Tafel abgebildet. Ich möchte schon auf Grund dieser Abbildungen vor der Anwendung dieser Methode warnen, da unter den 15 abgebildeten Blutkörperchen nur 5 in mässig getreuer Weise das Bild kernhaltiger rother Blutkörperchen wiedergeben, während der Rest kaum zu analysirende Deformationen darstellt.

Im Gegensatz hierzu liefert die Trockenmethode, insbesondere die Färbung mit Eosin, Nigrosin, Aurantia prachtvolle Tinction der kernhaltigen rothen Blutkörperchen, die ihre Diagnose ausserordentlich erleichtern. Bei dieser Methode werden die Kerne dieser Gebilde durch ihre intensive Dunkelfärbung hervorgehoben, während der Leib der Zelle durch die leuchtende Orangefärbung des Hämoglobins scharf charakterisirt ist.

Auch der Entdecker der kernhaltigen rothen Blutkörperchen, Herr Prof. Neumann, dem ich derartige Präparate in meinem Laboratorium zu demonstriren Gelegenheit hatte, versicherte mir, dass durch diese Methode die Erkennung der kernhaltigen rothen Blutkörperchen in ausserordentlichem Maasse erleichtert sei.

Herr Löwit sagt in seiner Abhandlrng: Für das Blut des Menschen stehen mir eingehende Untersuchungen in dieser Richtung nicht zu Gebote; ich habe mich vorläufig damit begnügt, das menschliche Blut stets mit der am Kaninchen erprobten modificirten Pacini'schen Flüssigkeit zu untersuchen, welche auch die rothen Blutkörchen des Menschen gut, wenn auch etwas ver-

---

*) Löwit, Die Umwandelung der Erythroblasten in rothe Blutkörperchen. Sitzungsber. der Kaiserl. Akad. in Wien. Band XCV., III. Abth., März-Heft.

kleinert, conservirt. Es ist aber immerhin möglich, dass eine Sublimatlösung von anderer Zusammensetzung gekernte rothe Blutkörperchen noch in anderen Fällen beim Menschen erkennen lässt. In dieser Beziehung werden also zunächst weitere Untersuchungen für das menschliche Blut vorgenommen werden müssen.

Wenn Herr Löwit neue Methoden einführen will, so sollte er sich wenigstens bemühen, dieselben in ausgebildeter Form der Oeffentlichkeit zu übergeben, er sollte sich ferner bemühen, den Nachweis zu erbringen, dass die von ihm erfundenen Methoden den schon bekannten und vielfach angewandten in irgend einer Richtung überlegen seien. Berücksichtigt man seine Angaben und seine Bilder, ferner seine grösstentheils verfehlten Versuche, bei verschiedenen Formen schwerer Anämie kernhaltige rothe Blutkörperchen im Blute nachzuweisen, so wird man den wahren Werth seiner Methode schon aus seinen eigenen Angaben abschätzen können.

IX.
Ueber paroxysmale Haemoglobinurie.

Von

Prof. Dr. Ehrlich.

(Verhandlung des Vereins für innere Medicin zu Berlin vom 21. März 1881.)

Nachdem der Vortragende die Geschichte und das Symptomenbild der paroxysmalen Hämoglobinurie (Haemoglobinuria a frigore) in kurzen Zügen geschildert und die zur Zeit herrschenden Ansichten darüber einer kurzen Kritik unterzogen, schildert er einen von ihm beobachteten derartigen Krankheitsfall. Derselbe betraf eine 27jährige Näherin, die seit circa 1 Jahre an wechselfieberähnlichen Anfällen leiden wollte; die klinische Beobachtung zeigte, dass diese angeblichen Fieberanfälle hämoglobinurischen Attaquen entsprachen, welche jedesmal durch Kälteeinwirkungen prompt ausgelöst wurden. Die Anfälle selbst verliefen in typischer Weise;

das einzige Bemerkenswerthe war, dass der hierbei entleerte Urin, frisch untersucht, spectroscopisch nur den charakteristischen Methämoglobinstreifen im Roth (zwischen *C* und *D*) aufwies. Ausser einer geringgradigen Anämie wiesen ein oberflächliches, ulcerirendes Gumma des Oberschenkels, Dolores osteocopi, Auftreibnng der Tibien, Defluvium etc. auf floride Syphilis hin. Unter antisyphilitischer Kur schwanden die letzteren Erscheinungen ebenso wie die Hämoglobinurie, eine Beobachtung, die auch von Murri bei zweien von vier seiner Patienten gemacht worden ist.

Selbstverständlich benutzte der Vortragende diesen Fall, um einige Aufschlüsse über das Wesen dieser Erkrankungen sich zu verschaffen. Blutproben, die in verschiedenen Stadien des Anfalls entnommen waren, liessen auch bei sorgfältigster Untersuchung wenig oder nichts Abnormes erkennen. Um Einblick in das Wesen der Krankheit zu gewinnen, wandte der Vortragende ein Verfahren an, das sich auch für diagnostische Zwecke weit mehr als die zur Zeit üblichen ganz nncontrollirbaren und hierdurch öfters schädigend wirkenden Verfahrungsweisen, z. B. das kalte Fussbad empfehlen dürfte. Dasselbe besteht darin, dass ein Finger vermittelst elastischer Ligatur abgebunden und eine Viertelstunde in eisgekühltes und sodann eben so lange in laues Wasser gebracht wird. Während für gewöhnlich durch diese Procedur eine Veränderung des Blutes nicht eintritt, zeigt sich beim Hämoglobinurischen eine mehr oder weniger reichliche Auflösung der rothen Blutscheiben. Zu diesem Nachweis genügt es, einen Tropfen derartig behandelten Blutes in eine Capillare zu ziehen und die Trennung von Kuchen und Serum abzuwarten; der Hämoglobingehalt des Serums ist stark genug, um auch eine capillare Schicht erkennbar zu färben.

Noch interessanter waren die Ergebnisse, welche die mikroskopische Analyse ergab. Die Reichhaltigkeit der Befunde beruht besonders darauf, dass die Ligatur alle Elemente an Ort und Stelle zurückhält und so ein relatives Verschwinden in der Menge des Körperblutes verhindert. In derartigem Blute fanden sich:

1. zahlreiche vollkommen normale rothe Blutkörperchen,
2. zahlreiche Poikilo- und Mikrocyten, letztere beträchtlich überwiegend,
3. vollkommen entfärbte Stromata der rothen Blutkörperchen, Schatten (Ponfick),
4. beginnende Schattenbildung,

5. zahlreiche Riess'sche Zerfallkörperchen,
6. blutkörperchenhaltige Zellen und
7. eine eigenthümliche mononucleäre grosse Zellen, deren Protoplasma sich in Scharlachglycerin dunkelroth, deren Kern sich gelborange färbt.

Auch Murri hat seinerseits die kleinen rothen Blutkörperchen constatirt und sie mit Recht von einer Fragmentation der rothen Blutkörperchen abgeleitet; dennoch glaubt der Vortragende nicht wie Murri hierin eine Erklärung des hämoglobinurischen Processes erkennen zu können, da die Krankheiten, bei denen Fragmentationen der rothen Blutkörperchen in colossaler Masse auftreten, wie insbesondere zahlreiche Fälle von Anämien ohne Ausscheidung von Hämoglobin verlaufen. Im Gegensatz hierzu sieht Vortragender in der Schattenbildung das Wesen des hämoglobinurischen Processes, da auch bei den experimentell hervorgerufenen hämoglobinurischen Processen constant Schattenbildung beobachtet wird. Gerade die Wichtigkeit der Schattenbildung giebt dem Vortragenden Gelegenheit und Veranlassung, auf ihre Bedeutung einzugehen. Zunächst bespricht er die Functionen des Stromas der rothen Blutkörperchen, welches er als ein lebendes eventuell auch contractionsfähiges Protoplasma ansieht. Das Stroma schützt die Integrität der rothen Blutkörperchen, indem es einerseits durch seine Lebensthätigkeit die Diffusion des Hämoglobins in das Blutserum verhindert und andererseits das Hämoglobin selbst vor einer fehlerhaften Oxydation, nämlich der Bildung des Methämoglobins, schützt.

Nachdem der Vortragende seine Gründe für die Berechtigung dieser Hypothese des längeren entwickelt hat, glaubt er das Wesen des hämoglobinurischen Processes darin sehen zu müssen, dass bei diesen Individuen das Stroma eines gewissen Procentsatzes der rothen Blutscheiben gegen Kälte überempfindlich sei. Ein Theil, der resistentere, wird durch die Kälte nur gereizt und geht Theilungen ein; der andere wird in seinem Stromatheil ertödtet, lässt nun das Hämoglobin in das Blutserum diffundiren und hier wandelt sich das Hämoglobin in Methämoglobin um, welches seinerseits durch directe Reizung der Gefässwand einerseits den Schüttelkrampf und sein Analogon die Anurie, und andererseits die die Hämoglobinausscheidung begleitende Albuminurie verursacht.

Wenn auch der Vortragende in Bezug auf die Ursache der Ueberempfindlichkeit gewisser rother Blutkörperchen nicht zu

sicheren Resultaten zu gelangen vermochte, so geben dennoch die sub 7 geschilderten eigenthümlichen weissen Blutkörperchen, die er bei zahlreichen Blutuntersuchungen überhaupt nur in höchst vereinzelten Fällen constatirt hat, einen Hinweis darauf, dass gewisse Veränderungen in den Blut bereitenden Organen Platz gegriffen haben müssen; möglicherweise handelt es sich hier um eine verringerte Blutbildung vom Knochenmark und vicariirende Hämatopoese des Gefässsystems.

X.

Zur Physiologie und Pathologie der Blutscheiben*).

Von

Prof. Dr. Ehrlich.

A. Ueber die Functionen des Discoplasmas.

Unter den Gebieten der allgemeinen Pathologie hat sich wohl kaum eins — wenn ich von den alles beherrschenden Bacterienfragen absehe — einer so intensiven und extensiven Bearbeitung zu erfreuen gehabt, als das Blut, das seit einer Reihe von Jahren die Arbeitskraft einer stattlichen Zahl von Forschern: Alexander Schmidt, Hayem, Bizozzero, Norris, Löwitt etc. fast ausschliesslich in Anspruch nimmt. Ich habe ebenfalls mich längere Zeit eingehender mit diesen Fragen beschäftigt und glaube ich hierin eine gewisse Berechtigung zu erblicken, einige Anschauungen, die ich mir schon seit langen Jahren gebildet, in etwas ausführlicherer Weise entwickeln zu dürfen. Ich werde mich bemühen, diejenigen Eigenschaften der rothen Blutkörperchen, die auch für die Pathologie von Interesse sind, einer Analyse zu unterwerfen.

Die Anatomie lehrt uns, dass die Blutscheibe im wesentlichen aus zwei Substanzen bestehe, dem Inhalt und der Form, resp. dem Hämoglobin und dem Stroma. So gut wir nun die Eigenschaften

*) Aus den Charité Annalen Band X. 1885.

des Hämoglobins kennen, so wenig wissen wir über die Functionen des Stromas, trotzdem dasselbe, wie die nachfolgende Betrachtung zeigen soll, eine ganz ausserordentlich wichtige Rolle in dem Blutleben spielt.

Beginnen wir, um gleich in medias res zu gelangen, mit der Frage, warum sich die rothen Blutkörperchen im Blutserum nicht auflösen, so leuchtet ohne weiteres ein, dass dies nur dadurch geschehen kann, dass das Hämoglobin der Blutscheibe, das ja im Serum leicht löslich ist, von diesem durch eine diffusionsverhindernde Membran getrennt sei. Wollen wir etwas Näheres über diese Membran eruiren, so müssen wir die Bedingungen fixiren, unter denen sie functionsunfähig, d. h. durchlässig wird, oder mit anderen Worten, unter denen Auflösung der Scheiben des Blutes eintritt. Gerade diesen Fragen hat man, wie bekannt, schon vor langen Zeiten eine eingehende Aufmerksamkeit zugewandt und hat man eine Reihe chemischer, resp. thermischer Einflüsse kennen gelernt, unter denen das Blutkörperchen sich auflöst. Von den chemischen Agentien, die dies bewirken, möchte ich nur Aether, Chloroform, Anilin, Pyrogallussäure, Toluyendiamin, Naphthol anführen. Ebenso wirkt Zusatz von destillirtem Wasser, Erwärmung und brüske Abkühlung, wie bekannt, auf die Blutkörperchen zerstörend ein. Mustert man die Agentien, so sieht man leicht, dass allen eine gemeinsame Quote zukommt, indem alle befähigt sind, lebendes Protoplasma zu tödten. Um diesen Gesichtspunkt zu prüfen, habe ich nun zwei Agentien, die als Typus der Protoplasma tödtenden Mittel gelten können, auf die rothen Blutkörperchen wirken lassen; eines, zur Reihe der Alkaloide gehöriges, das Veratrin, ein zweites, metallisches, das Sublimat. Beide Stoffe bewirken schon, wie erwartet, in hohen Verdünnungen eine sofortige Auflösung der rothen Blutkörperchen.

Aus diesen und anderen noch später zu erörternden Gründen glaube ich, dass das Stroma der Blutscheibe als lebendes Protoplasma anzusprechen sei, und dürfte sich empfehlen, den indifferenten Namen Stroma durch die Bezeichnung „Discoplasma“ zu ersetzen, die überdies noch den Vorzug hat, seine eigenartige Stellung gegenüber anderen Protoplasmaarten hervorzuheben. Allerdings drängt die monotone Funktion der rothen Blutkörperchen, die ja nach rein physikalischen Principien vor sich geht, für einen oberflächlichen Beobachter die bedeutungsvolle Rolle, die dem Discoplasma zukommt, sehr in den Hintergrund. Sieht man aber näher

zu, so überzeugt man sich bald, dass für das Leben der Blutscheibe nicht das leblose Hämoglobin, das dem Paraplasma der sonstigen Zellen entspricht, sondern eben das Discoplasma von ausschlaggebender Bedeutung ist.

Die eigenartige Form der rothen Blutkörperchen hat von jeher die Aufmerksamkeit der Beobachter in hohem Grade erregt. So leicht es auch ist, die physiologische Bedeutung dieser Einrichtung, die in einer Vergrösserung der respirirenden Blutkörperchenfläche beruht, zu erkennen, so schwer hält es, den Modus, durch den dieser eigenartige Zweck erreicht wird, zu verstehen. Auf mechanische Ursachen kann man die discoide Form der Blutscheibe nicht zurückführen, da man unmöglich durch die stete Rollung und Abschleifung sich das Entstehen einer derartigen Form erklären könnte. Auch spricht hiergegen der Umstand, dass man bei gewissen Warmblütern, in deren Blutstrom die Körperchen in gleicher Weise gerollt werden, sich nicht die gedellte, sondern eine mehr scheibenförmig biconvexe Form vorfindet. Wir müssen somit, da die äusseren Verhältnisse die Scheibenbildung nicht bewirken können, sie direct auf bestimmte, den Blutkörperchen selbst innewohnende Kräfte beziehen, und kann offenbar hierfür nicht das leblose Hämoglobin, sondern nur das lebende Discoplasma in Betracht kommen. Ich stehe daher nicht an, dem Discoplasma eine solche formbestimmende Function zuzusprechen. Häufig genug hat man Gelegenheit bei Krankheiten zu sehen, dass die rothen Blutkörperchen sich theilen und schliesslich in immer kleinere Fragmente zerfallen, die unter dem Namen „Poikilocyten“ ja längst beschrieben und bekannt sind. Häufig genug findet man Poikilocyten, die, weil die Grösse von Bacterien nicht überschreitend, nur mit stärksten Vergrösserungen wahrgenommen werden können. Untersucht man dieselben mit geeigneten Methoden, so findet man, falls dieselben nicht in die, der Stechapfelform entsprechende Kugel übergegangen sind, stets eine deutliche Dellung in den etwas unregelmässig gestalteten Körperchen. Aus diesen Beobachtungen, die man sonst leicht mikroskopisch verfolgen kann, ergiebt sich, dass die Scheibenform der rothen Blutkörperchen durchaus von ihrem Volumen unabhängig ist, und dass sie mithin von einer präformirten Membran nicht abhängig sein kann. Wenn wir also sehen, dass sich ein Theil der rothen Blutscheibe abschnürt, wenn wir finden, dass der abgeschnürte Theil sofort Dellung annimmt, so

lässt sich das eben nur dadurch erklären, dass in dem abgeschnürten Theil neben dem Hämoglobin das Discoplasma vorhanden ist, dem die Neigung, Scheiben von bestimmter Form zu bilden, auch in seinen kleinsten Partikeln innewohnt.

Unter normalen Umständen führt, wie bekannt, die rothe Blutscheibe keinerlei Bewegungen aus. Dennoch würde man irren, wenn man dem Discoplasma jede active Beweglichkeit absprechen wollte, indem nur durch eine solche die Theilungs- und Bewegungsvorgänge, welche thermische, electrische und toxische Einflüsse an der Blutscheibe hervorrufen, erklärt werden können. Gerade bei den anämischen Poikilocytosen hat man häufig Gelegenheit, sich von Eigenbewegungen, deren die rothen Blutkörperchen unter Umständen fähig sind, zu überzeugen, und sieht man gar nicht selten an den lang ausgezogenen Fortsätzen derselben deutliche Bewegungen, die auch schon von vielen Seiten, insbesondere von Klebs, notirt sind, vor sich gehen*). Auf jeden Fall geht auch aus der Thatsache, dass das Discoplasma unter gewissen Umständen active Beweglichkeit zeigt, ohne Weiteres hervor, dass in der That das Discoplasma ein wirkliches, auch mit dem Attribut der Bewegungsfähigkeit ausgestattetes Protoplasma ist.

Eine weitere wichtige Rolle, die das Dicoplasma zu erfüllen hat, besteht darin, dass dasselbe das Hämoglobin vor einer fehlerhaften Oxydation bewahrt. Wir wissen aus den Untersuchungen Hoppe-Seyler's, dass, wenn aus irgend einem Grunde eine Auflösung der rothen Blutkörperchen stattfindet, das aufgelöste Hämoglobin im Blutserum nicht in Oxyhämoglobin, sondern in Methämoglobin umgewandelt wird, d. h. in eine Modification, die für den Respirationszweck durchaus ungeeignet ist. Bei gewissen, Hämoglobinämie bedingenden Agentien — und es ist solches bei Pyrogallussäure, chlorsaurem Kali und Natron, Amylnitrit der Fall — erfolgt diese Umwandlung durch eine directe Einwirkung des betreffenden Körpers auf das Hämoglobin. Wir finden jedoch auch Methämoglobinbildung in den Fällen, in denen, wie bei der Verbrennung, der paroxystischen Hämoglobinurie, die rothen Blutkörperchen direct ohne Zwischenkunft eines an und für sich alterirenden Körpers zerstört werden, und müssen

*) Auf diese Bewegungsphänomene ist jüngst (Congress für innere Medicin 1890) Prof. Browicz eingegangen.

wir aus diesen reinen Versuchen schliessen, dass an und für sich Hämoglobin, sobald es gelöst im Blute kreist, in Methämoglobin übergeführt wird. Wenn wir nun sehen, dass das in rothen Blutscheiben enthaltene Hämoglobin nie diese, die Respirationsfähigkeit vollkommen aufhebende Umwandlung erleidet, so liegt es gewiss nahe, die Erhaltung der Leistungsfähigkeit des Hämoglobins ebenfalls auf den Einfluss des Discoplasmas zu beziehen, indem dieses die erwünschte normale Oxydation des Hämoglobins vermittelt.

Eine weitere Eigenthümlichkeit der rothen Blutscheiben ist darin zu sehen, dass sie von den im Blute gelöst kreisenden Substanzen nur eine geringe Zahl in sich aufzunehmen vermögen. Am beweisendsten sind dafür wohl die exact ausgeführten Versuche von Bunge, welcher dem defibrinirten Blute Kalisalze beifügte und dann die Menge des aufgenommenen Kali bestimmte. Er fand nun, dass selbst nach 23stündiger Digestion kein Kali aus der Zwischenflüssigkeit in die Blutscheiben übergetreten war. Bunge schloss aus diesen Versuchen mit vollem Recht, dass das rothe Blutkörperchen ausserhalb der einfachen Gesetze der Diffusion und Endosmose stehe und wie andere lebende Zellen die Fähigkeit besitze, gewisse Stoffe anzuziehen, in sich aufzuspeichern und festzuhalten, andere dagegen abzuscheiden und so unabhängig von der umgebenden Flüssigkeit seine natürliche Zusammensetzung zu bewahren. Alle neueren Untersuchungen haben diese Gesichtspunkte bestätigt, und hat sich insbesondere für gewisse Metalle (Mangan, Eisen) ergeben, dass dieselben auch bei directer Einführung in's Blut nicht von demselben aufgenommen werden. Ueberhaupt scheint es, als ob die Grenzfläche des Discoplasmas dem Eindringen gelöster Körper, die nicht mit der Function der rothen Blutscheiben verknüpft sind, einen energischen Widerstand entgegensetze, und habe ich selbst bei meinen vielfachen Versuchen mit Infusion von gelösten Farbstoffen fast immer eine Färbung der rothen Blutkörperchen vermisst *).

Auf jeden Fall ist es wichtig, diese Eigenschaft der rothen

*) Eine der Substanzen, die im Gegensatze hierzu in die Blutscheibe eindringt und dort mit Energie zurückgehalten wird, stellt nach neueren Untersuchungen von Brasol der Traubenzucker dar. Auch Chloroform wird von den rothen Blutkörperchen aufgespeichert.

Blutkörperchen zu kennen, da durch sie sich manche sonst auffallenden Thatsachen erklären lassen. So fand **Mehring**, dass bestimmte Salze (Ferridcyankali), welche gelöstes Hämoglobin sofort in Methämoglobin verwandeln, das in erhaltenen rothen Blutkörperchen befindliche Hämoglobin erst nach Stunden verändern. Wie könnte man diese auffällige Thatsache anders erklären, als durch die Annahme, dass die plasmatische Membran der rothen Blutscheiben dem Eindringen der Salzlösungen längere Zeit einen bedeutenden Widerstand entgegensetzt und so die Methämoglobinbildung hintanhalte. Auf dieselbe Weise erklärt sich auch, dass die rothen Blutkörperchen von der Mehrzahl der Alkaloide — ich erwähne hier insbesondere Morphium, Strychnin — nicht ertödtet werden.

Aus dem Gesagten wird die bedeutungsvolle Rolle, die das Discoplasma spielt, ohne weiteres erhellen. Bemerkenswerther wäre dann noch ein Gesichtspunkt, der sich aus der von mir gewählten Betrachtung ohne weiteres ergiebt. Stellt in der rothen Blutscheibe das Discoplasma den dem Protoplasma der sonstigen Zellen entsprechenden Bestandtheil dar, so ist zweifelsohne das Hämoglobin dem Paraplasma zu analogisiren, und dürfen wir, gestützt auf sonstige Analogien, das paraplastische Hämoglobin als ein directes Product der Thätigkeit des Discoplasmas ansehen. In der That sprechen die anatomischen Erfahrungen dafür, dass das Discoplasma der Generator des Hämoglobins sei. Die Histologie hat gezeigt, dass die Fähigkeit der Hämoglobinbildung nur an eine Art Zellen, die eben später zu rothen Blutkörperchen werden, gebunden ist. Wir sehen in solchen entstehenden jungen Blutzellen ein zunächst absolut homogenes Protoplasma, das erst allmählich und progressiv sich mit Hämoglobin anfüllt, und können wir eben diese Thatsache nur durch eine endogene Bildung von Hämoglobin erklären. Verfolgt man diesen Gesichtspunkt weiter, so wird man sich leicht vorstellen können, dass auch in der ausgebildeten Blutscheibe eine Neubildung von Hämoglobin stattfindet, die die natürliche Abnützung, die ja das in der Blutscheibe enthaltene Hämoglobin nothgedrungen bei seiner continuirlichen Oxydation und Reduction erfahren muss, contrebalancirt. Es würde mithin eine Blutscheibe sich so lange auf der Höhe ihrer normalen Function erhalten können, als das Discoplasma im Stande ist, den Verlust zu ersetzen, und mithin die Functionsdauer der rothen Blutscheibe direct von der Erhaltung der Regenerationsfähigkeit

des Discoplasmas abhängt. Lassen sich für solche Anschauungen Beweise erbringen? Ich habe in früheren Jahren gezeigt, dass im anämischen Blute eine eigenthümliche Veränderung der rothen Blutscheiben zu finden ist, die am besten bei Färbung mit Eosin-Hämatoxylin zum Vorschein kommt. Färbt man mit diesem Gemisch normale rothe Blutkörperchen, so nehmen diese eine rein rothe Färbung an. Ganz anders verhalten sich die degenerirten Blutscheiben, indem dieselben sich nun in Hämatoxylin mehr weniger intensiv anfärben zum Beweise dafür, dass nun in die Constitution der rothen Blutkörperchen eine ihr fremde Substanz eingetreten ist. Auffällig war mir die Thatsache, dass, je intentiver ausgesprochen die Bläuung, desto geringer der Hämoglobingehalt der Zellen war. An diese Entartung der rothen Blutscheiben, die vielleicht als eine fortschreitende Coagulationsnecrose des Stromas aufzufassen ist, reiht sich eine andere, die mit Hülfe von Methylenblau zu constatiren ist. Ich habe diese methylenblaue Entartung, die dadurch charakterisirt ist, dass sich das Stroma resp. gewisse Abschnitte desselben diffus bläulich neben stärker dunkelblauen Körnchen färben, schon vor Jahren kurz beschrieben. Es ist diese Entartung inzwischen ebenfalls von zwei italienischen Autoren, Favre und Celli, am Blute von Malariakranken erhoben worden, und haben dieselben eine durch schöne Tafeln erläuterte Beschreibung gegeben. Die beiden Autoren halten diese Veränderung für charakteristisch für Malaria und scheinen geneigt zu sein, die blauen Körnchen als die pathogenen Coccen ansehen zu wollen. Selbstverständiich kann ich, der ich diese Veränderungen bei den verschiedensten Krankheiten, sogar bei Kaninchen gefunden, mich ihnen nicht anschliessen. Die beiden geschilderten Veränderungen, die möglicherweise identisch sind, finden sich bei Menschen besonders bei Fällen schwerer Anämie, d. h. in Fällen, in denen die Ernährung der Blutkörperchen durch die veränderte Beschaffenheit des Serums gelitten hat. Ich habe dieselben als eine durch die schlechte Ernährung bedingte Senescenz des Stromas aufgefasst und glaube, dass der geringe Hämoglobingehalt, den man in derartigen Zellen findet, in einer verminderten Bildung von Hämoglobin von Seiten des veränderten Stromas seinen Grund findet.

Uebrigens scheint auch in derartigen alten Zellen durch die Senescenz der Protoplasmas eine vermehrte Abnutzung des fertigen Hämoglobins stattzufinden, da es gelingt in derartigen rothen Blutkörperchen noch die Reste des zerstörten Hämoglobins nachzu-

weisen. So hat Bizozzero häufig im Leibe degenerirter Zellen durch die Berliner-Blau-Reaction Eisensalze nachweisen können, welche nur von dem zerstörten Hämoglobin herrühren können, und Marchiafava Pigmentkörnchen, welche den gleichen Ursprung haben.

Ich habe mich bemüht, in dem vorhergehenden die bedeutsame Rolle, die dem früher so nebensächlich behandelten Stroma zukommt, an der Hand fremder und eigener Erfahrungen zu erörtern. Ich habe gezeigt, dass das Discoplasma sowohl die Form der rothen Blutkörperchen, als auch den Inhalt derselben schützt, dass es den Austritt von Hämoglobin aus der Zelle, den Eintritt anderer Stoffe in den Zellleib verhindert, dass es das Hämoglobin vor der Methhämoglobinbildung bewahrt. Ich glaube daher im Rechte zu sein, wenn ich das Discoplasma als das eigentliche Protoplasma der Blutzelle, das Hämoglobin als das Paraplasma derselben ansehe, und habe ich nicht Anstand genommen, die sich hieraus ergebenden biologischen Consequenzen zu ziehen. Dass diese Anschauung berechtigt ist, geht auch aus einem Studium der Blutgifte hervor. Im allgemeinen sehen wir, dass alle Agentien, die eine Zerstörung der rothen Blutkörperchen bewirken, primär zunächst auf das Discoplasma wirken und erst secundär auf das Hämoglobin.

B. Ueber die Blutkörperchengifte nebst Betrachtungen über paroxystische Haemoglobinurie.

Bei einer früheren Gelegenheit hatte ich die Ansichten, die ich mir über die Genese der paroxystischen Hämoglobinurie gebildet hatte, kurz auseinandergesetzt. Ich hatte, um das Wesen dieser Krankheit zu eruiren, bei einer derartigen Patientin durch eine starke Ligatur den Finger abgebunden und ihn dann etwa eine Viertelstunde durch Eis gekühlt und sodann in dem unter allen Cautelen entleerten Blute eine weitgehende Auflösung rother Blutkörperchen, die durch Anwesenheit von Schatten und gelöstem Hämoglobin charakterisirt war, nachgewiesen. Ich hatte, da ich bei anderen Patienten unter gleichen Versuchsbedingungen nicht diese Auflösung der rothen Blutscheiben gefunden, daraus gefolgert, dass eben bei Hämoglobinurischen die rothen Blutkörperchen ausserordentlich kälteempfindlich seien, d. h. schon durch niedere Temperaturgrade in ihrem Discoplasma ertödtet würden. Trotzdem

diese Befunde seither durch die Untersuchungen von Boas in allen ihren Details vollkommen bestätigt worden, sind mir dennoch im Laufe der Zeit Zweifel aufgetreten, ob wirklich die von mir versuchte Erklärung die richtige sei. Hervorgerufen wurden dieselben besonders durch die bekannte Beobachtung Fleischer's, die den Nachweis lieferte, dass paroxystische Hämoglobinurien nicht nur durch Einwirkung von Kälte, sondern auch durch andere Momente (Muskelanstrengung) hervorgerufen werden könne. Ich habe daher nochmals die Frage, ob die rothen Blutkörperchen bei Hämoglobinurie wirklich kälteempfindlich seien, auf einem anderen Wege, den ich kurz auseinandersetzen werde, geprüft.

Soweit ich weiss, hat Lichtheim zuerst diese Frage einer experimentellen Untersuchung unterzogen, indem er direct unter dem Mikroskop die Einwirkung der Kälte auf hämoglobinurisches Blut prüfte. Er kam hierbei zu einem vollkommen negativen Ergebniss, ebenso wie Boas, der auch bei einem Patienten Abkühlungsversuche ausserhalb des Körpers vornahm. Dass derartige Versuche an und für sich nicht sehr beweisend sind, hat schon Boas hervorgehoben, und wird jeder, der mit ganzem oder defibrinirtem Blute gearbeitet hat, die Schwierigkeit einer exacten Bestimmung zugestehen. Ich habe deshalb nach einer neuen Methode gesucht, die in exacterer Weise diese Fragen entscheiden lässt. Ich habe früher — in der vorhergehenden Arbeit — gezeigt, dass die Auflösung der rothen Blutkörperchen durch ein Absterben des Discoplasmas bedingt sei. Ist dies der Fall, so müssen Blutkörperchen, die in einer indifferenten, sie nicht zerstörenden Flüssigkeit suspendirt sind, nur eine gewisse Zeit am Leben bleiben und schliesslich durch Aushungerung des Discoplasmas zu Grunde gehen, d. h. sich auflösen. Massgebend für das Eintreten dieser Bedingung sind mannigfache Umstände:

1. Die Zusammensetzung der Flüssigkeit. Es ist ja klar, dass ceteris paribus die rothen Blutkörperchen um so eher aushungern werden, je weniger Nährstoffe die Zwischenflüssigkeit enthält. Ich habe daher, um den Zeitpunkt der absoluten, von Nahrungsaufnahme unabhängigen Lebensdauer zu eruiren, gewöhnlich in der Weise gearbeitet, dass ich nur wenige Tropfen flüssigen Blutes in eine relativ grosse Menge des passenden Salzgemisches brachte.

2. Temperatureinflüsse. Es ist klar, dass die Umsetzungen des Protoplasmas in hohem Grade von der Temperatur ab-

hängig sind, d. h. um so schneller verlaufen, je höher die Temperatur. Leicht überzeugt man sich davon, dass ein bestimmtes Salzblut, das bei 15—16° sich 6—7 Tage hindurch ungelöst hält, in der Bluttemperatur schon nach 2—3 Tagen Lösung zeigt.

3. Der Sauerstoffgehalt. Manche Erfahrungen, insbesondere die, dass das Blut bei seiner vollständigen Entgasung lackfarben wird, beweisen, dass das Discoplasma nicht ganz freien Sauerstoff entbehren kann. Es ist deshalb für unsere Versuche nothwendig, stets für einen gewissen Sauerstoff-Ueberschuss zu sorgen.

Beobachtet man diese drei Factoren, so gelingt es leicht, die Zeit annähernd zu bestimmen, in der in einer bestimmten Flüssigkeit die rothen Blutkörperchen sich intact erhalten. Hat man diesen Punkt bestimmt, so ist es nun ein leichtes, den Einfluss, den bestimmte schädigende Agentien auf das Blutkörperchen ausüben, festzustellen, indem der mehr oder weniger beschleunigte Eintritt der Lösung ein directes Mass für die schädigende Wirkung abgiebt. Selbstverständlich kann man auf diese Art genau die Concentration eines Giftes bestimmen, welches auf die rothen Blutkörperchen schädigend wirkt, und dürfte, wie ich meine, die genaue Befolgung dieser Methode manches interessante Licht auf die Blutgifte werfen.

Ich gehe nun zu der Beschreibung dieser Methode über. — Ich habe gewöhnlich als Menstruum eine Flüssigkeit benützt, die in 500 Ccm. 3,0 Kochsalz, 1,3 Natronphosphat und 1,0 Traubenzucker enthielt*). Diese Lösung wurde mit wenigen Tropfen Blut versetzt, so dass eine deutliche Röthung eintrat. Für Aufbewahrung dieses Gemisches gebrauchte ich Glasröhren, die an einem Ende halbkugelig zugeschmolzen, an dem anderen lang ausgezogen und in noch erhitztem Zustande zugeschmolzen waren. Alle Röhren waren mit einer zum Schütteln dienenden Glasperle versehen. Sobald das Blutgemisch hergestellt war, wurde die Röhre innerhalb der Flüssigkeit zerbrochen, es wurde nun ein Theil der Flüssigkeit in den luftleeren Raum aspirirt; alsdann wurde die Röhre an ihrem spitzen Theile vorsichtig zugeschmolzen, durchschüttelt

---

*) Noch geeigneter dürfte die von Tornier (Breslauer Dissertation 1890) angegebene Mischung sein, die sich aus 100 Theilen einer 0,5—0,6 proc. Kochsalzlösung und 20 Theilen einer genau neutralisirten Fleischextractlösung zusammensetzt.

und senkrecht mit dem halbkugeligen Ende nach unten aufgestellt. Jeden Tag wurden die gesenkten Blutkörperchen mit Hülfe der Perle gut durchgeschüttelt und so zugleich die Flüssigkeit mit Sauerstoff gesättigt. Alle Cautelen, um Bacterien möglichst fern zu halten, waren natürlich getroffen.

Es ist an derartig hergestellten Präparaten nun ausserordentlich leicht darüber in's Klare zu kommen, ob und wann zuerst Spuren dor Auflösung eintreten. Es senken sich nämlich in der dünnen Flüssigkeit die Blutkörperchen ausserordentlich leicht und erhält man so im kugeligen Rohrtheil eine dünne, scharf abgesetzte Blutkörperchenschicht, die sich von der überstehenden hellen Flüssigkeit leicht unterscheiden lässt. Tritt Lösung ein, so markirt sich diese zuerst als eine mehr oder weniger intensive Verfärbung der oberhalb der Blutkörperchen gelegenen Flüssigkeitszone.

Ich gehe nun zur Beschreibung einiger, in Gemeinschaft mit Herrn Dr. Fischer angestellter Versuche über, die die Genauigkeit dieser Methode zeigen sollen.

Ich beginne mit Sublimat.

Sublimat-Versuche, Zimmertemperatur.

1 : 10000 1 : 20000 1 : 30000	Schon beim Mischen eine vollkommene Lösung.
1 : 60000 1 : 90000	Am ersten Tage deutliche breite Lösungszone, am 2. Tage stärker, am 3. Tage totale Lösung.
1 : 150000	Am ersten Tage eine Spur von Lösung allmählich zunehmend, am 5. Tage vollständig.

Carbol-Versuche.

I. Reihe.

50 : 10000	Am ersten Tage schwache Lösung, sich in 5 Tagen verstärkend.
38 : 10000	Beginn der Lösung am 1. Tage, beendet am 3. Tage.
25 : 10000	Beginn am 2. Tage.
15 : 10000	Beginn am 6. Tage.
10 : 10000	Beginn am 8. Tage.

Controlversuch: Minimaler Beginn am 5. Tage.

II. Reihe.

8 : 10000 Lösung am 9. Tage beginnend.
4 : 10000 Bis 12. Tag nichts gelöst.
2 : 10000 Bis 11. Tag nichts gelöst.
Controllösung: Leichter Beginn am 8. Tage.

Brutkasten (30° C.)

8 : 10000 Vom 4. bis 7. Tag.
4 : 10000 Vom 5. Tag ab.
Controllösung: Vom 4. bis 6. Tag.

Ich glaube, dass man aus den vorhergehenden Tabellen, die ich beispielsweise aus früheren, schon vor längeren Jahren angestellten Versuchen ausgewählt habe, erkennen wird, in welcher Weise man für diesen Zweck vorgehen muss. Interessant und im besten Einklang mit den bei Desinfectionsversuchen durch Koch gefundenen Thatsachen, ist die eminente Toxicität des Sublimats, welche 200—300mal so stark als die der Carbolsäure*). Immerhin dürfte es überraschend sein, dass gar nicht so schwache Carbolsäure (1,0—0,5 : 1000,0), die das Bacterienwachsthum schon energisch beschränken, auf die rothen Blutscheiben keinen schädigenden, vielleicht eher einen nutzbringenden Einfluss ausüben. Dass man diese Verhältnisse auch practisch verwerthen kann, will ich hier nur andeuten und nur erwähnen, dass für Transfusionszwecke vielleicht die Hinzufügung einer entsprechenden Menge Carbolsäure zu dem defibrinirten Blut gewisse Vortheile bieten könnte.

Ich habe nun auch das Blut einer an paroxystischer Hämoglobinurie leidenden Patientin nach dieser Methode untersucht und mich bei vielfach variirten Versuchen nicht davon überzeugen können, dass die Kälte auf die isolirten Blutscheiben einen schädigenden Effect ausübe. Ich kann deshalb die früher ausgesprochene Annahme, dass die paroxystische Hämoglobinurie sich in einer Kälteüberempfindlichkeit der Blutscheiben begründe, nicht mehr aufrecht erhalten. Da nun aber der Fingerversuch lehrt, dass das in den Gefässen enthaltene Blutkörperchen sich unter dem Einfluss niederer Temperaturen rasch auflöst, so müssen wir,

---

*) Diese Angabe, die für das Verständniss der Quecksilberintoxication von Bedeutung ist, ist in den letzten Arbeiten von Kauffmann und Anderen, welche die primäre Schädigung des Blutes als das hierfür wesentliche annehmen, gar nicht berücksichtigt worden. Nur Buchner hat gelegentlich eines Referates meine Angaben bestätigt.

falls wir eine directe frigorische Blutkörperchentödtung ausschliessen, nothgedrungenerweise annehmen, dass die Gefässwände unter dem Einfluss der Kälte bei specifisch disponirten Individuen Agentien (Fermente) produciren, die das Discoplasma schädigen und so die Lösungserscheinungen bedingen.

XI.

Ueber die Bedeutung der neutrophilen Körnung.

Von

Prof. Dr. Ehrlich.

(Aus den Charité-Annalen Band XII.)

Wenn ich einige, die Physiologie und Pathologie der weissen Blutkörperchen betreffende Fragen zum Gegenstande dieser Abhandlung gewählt habe, so war hierfür der Umstand massgebend, dass diese unscheinbaren und lange wenig beachteten Gebilde im Laufe der Jahre eine immer steigende Bedeutung errungen haben, indem fast jedes neue Jahr andersartige und bedeutsame Verrichtungen dieser Gebilde kennen lehrt. Die klinische Bedeutung der weissen Blutkörperchen ist relativ jungen Datums; sie datirt seit 1845, d. h. dem Jahre, in welchem Virchow die medicinischen Wissenschaften durch die Lehre von der Leukämie bereicherte. Indem Virchow im Laufe dieser Untersuchung die Lehre von der lymphatischen und linealen Leukämie begründete und indem er nachwies, dass jede dieser Formen durch eine besondere Art weisser Blutkörperchen charakterisirt sei, schuf er die Unterlage der localisirenden Diagnostik der Blutuntersuchung, deren Endzweck es ist, aus den Formen und Verhältnissen der weissen Blutkörperchen Rückschlüsse auf die in den verschiedenen Provinzen des hämatopoëtischen Systems sich abspielenden Vorgänge zu machen. Der Ende der sechsziger Jahre von Neumann und Bizozzero erbrachte Nachweis, dass ausser den Lymphdrüsen und der Milz auch noch ein drittes Organ, das Knochenmark, in bedeutungsvollster Weise an der Bildung geformter Blutbestand-

theile betheiligt sei, hat, wie sich leicht nachweisen lässt, diese Aufgabe im hohen Grade erschwert.

Da es a priori möglich und wahrscheinlich war, dass ebenso wie die Lymphdrüsen auch die beiden anderen Organe verschiedenartige Gebilde an das Blut abgeben könnten, war es geboten, von diesem Gesichtspunkt ausgehend die Leukocythen einer genauen Durchforschung zu unterziehen. Wie bekannt, findet man im Blute folgende Elemente: 1. Lymphocyten, kleine, den rothen Blutkörperchen an Grösse nahestehende Zellen, deren Leib von einem grossen, rundlichen, intensiv färbbaren Kern eingenommen ist und deren Protoplasma auf eine schmale, den Kern umgebende Hülle reducirt ist; 2. voluminöse Zellen, die einen grossen, ovalen oder ovoiden, wenig färbbaren Kern und ein relativ mächtig entwickeltes Protoplasma besitzen; 3. Gebilde von ähnlichem Habitus, die sich von den vorhergehenden nur dadurch unterscheiden, dass der Kern gewisse Einbuchtungen erlitten hat, die ihm häufig die Form eines Zwerchsacks verleihen; 4. sehr zahlreiche, etwas kleinere Gebilde, welche besonders durch eine eigenthümliche polymorphe Kernfigur ausgezeichnet sind, die darauf zurückzuführen ist, dass ein relativ langer, unregelmässig ein- und ausgebuchteter Kernstab in der verschiedensten Art, bald in der Form eines S, bald in der eines V, Y, Z oder E arrangirt ist. Da die so entstehende Kernfigur unter dem Einfluss der Reagentien entsprechend den Einschnürungen in mehrere, 3, 4 Einzeltheile zerfallen kann, habe ich diese Gebilde früher mit dem vielleicht nicht ganz passenden Namen der polynucleären Leucocyten bezeichnet.

Es stehen nun die drei letzt geschilderten Elemente, wie man sich leicht überzeugen kann, in einem genetischen Zusammenhang, indem von den blutbereitenden Organen zunächst die erste Form, die der mononucleären Zellen, in die Blutbahn gelangt, nnd diese sich während ihrer Circulation allmälig durch die zweite Phase hindurch in die Form des polynucleären Leucocyt umwandelt. Durch lange Jahre habe ich mich bemüht, mit Hülfe der verschiedenartigsten Untersuchungs- und Färbungsmethoden die scheinbar einheitliche Gruppe in 2 Fractionen zu zerlegen, deren eine der Milz, deren andere dem Knochenmarke entstammen sollte. Alle diese noch jetzt fortgesetzen Bemühungen haben sich bislang als resultatlos erwiesen, indem die verschiedenen Stadien ein nach allen Richtungen übereinstimmendes Verhalten zeigten. Dasselbe

lässt sich in kurzen Zügen dahin charakterisiren, dass während der Reifung in allen Zellen das Protoplasma seine Verwandtschaft für basische Farbstoffe einbüsst und eine solche für saure Farbkörper gewinnt, und dass entsprechend den Stadien der Kernumbildung derselbe sich mit den üblichen kernfärbenden Mitteln immer intensiver tingirt. Die Anwendung neutraler Farbkörper, etwa des von mir empfohlenen Gemisches von Säurefuchsin, Orange und Methylgrün, zeigt, dass die trübe Beschaffenheit der polynucleären Zellen darauf zurückzuführen ist, dass in ihrem Zellenleibe allerfeinste Körnchen in grosser Menge vorhanden sind, die sich im Ton der Neutralfarbe aufs allertiefste tingiren. Wenn auch der Nachweis, dass derartige Körnungen das gleichartige Protoplasma in schärfster Weise charakterisiren, erst im zweiten Theil der Arbeit erbracht werden soll, so glaube ich doch diesen Umstand hier schon betonen zu müssen, da er mehr als alle anderen für die vollkommene Identität aller polynucleären, neutrophilen Zellen spricht.

Da es nun aus vielen Gründen wahrscheinlich ist, dass in der Norm sowohl die Milz als das Knochenmark an der Production weisser Blutkörperchen betheiligt sind, so führen die eben erwähnten Beobachtungen zu dem Schluss, dass entgegen der aprioristischen Annahme, die beiden verschiedenartigen Organe ein und dasselbe Gebilde, die mononucleäre, körnchenfreie Zelle dem Blute zuführen. Indem also in dieser Beziehung die beiden Systeme als ein geschlossenes Ganze dem Lymphdrüsenapparat entgegentreten, sind hierdurch der Verwerthung der Blutuntersuchung gewisse Grenzen gezogen, die sie kaum überschreiten dürfte. Entsprechend dieser Sachlage wird diese Untersuchung sich darauf beschränken müssen, das Verhältniss der Lymphocythen zu den übrigen Elementen festzustellen und hieraus und in Berücksichtigung der absoluten Mengen entsprechende diagnostische Schlüsse zu ziehen. Da dieses Verhältniss für normales Blut ein ziemlich konstantes, nur innerhalb gewisser Grenzen schwankendes ist, indem nach Zählungen von Einhorn und mir die polynucleären neutrophilen Zellen etwa 75 pCt., die Lymphocyten ca. 25 pCt. der Gesammtmenge ausmachen, ist es gestattet, jede erhebliche Abweichung hiervon als den Ausdruck einer Störung in den Productionsverhältnissen der weissen Blutkörperchen aufzufassen. Herr Dr. Einhorn hatte auf meine Veranlassung derartige Zählungen bei einer Anzahl von Bluterkrankungen vor-

genommen und hierbei die auffällige Thatsache constatirt, dass entgegen der Annahme von Virchow, welcher die Leucocytose durch eine vermehrte Thätigkeit der Lymphdrüsen erklärt hatte, dieser Apparat hierbei ganz unbetheiligt sei, indem der Procentgehalt der Lymphocyten beträchtlich herabgesetzt, dagegen die Menge der polynucleären, neutrophilen Zellen beträchtlich erhöht erscheint. Da diese Angaben seither von Löwitt angegriffen worden sind, habe ich diese Zählungen noch einmal wiederholt und dabei die gleichen Resultate erhalten wie Herr Einhorn. Ich gebe zur Bestätigung einige Zählungen, die ich im Jahre 1885 ausgeführt habe:

1. Metze, 10. October: Erysipelas capitis. Mässige Leucocytose. Lymphocyten 6 pCt., polynucleäre 83 pCt. Am 14. October: Lymphocyten 8 pCt., polynucleäre Leucocyten 75 pCt., und am 15. October nach der Krise: Lymphocyten 17 pCt., am 16. October 18 pCt.

2. Rösler: Phthisis pulmonum. Hochgradige Anämie, sehr hochgradige Leucocytose: Lymphocyten 3 pCt., polynucleäre Leucocyten 93 pCt.

3. Wolf: Sekundäre Anämie. Leucocytose: Lymphocyten 13 pCt.

4. Zanow: Phthisis pulmonum. Ausgesprochene Leucocytose: Lymphocyten 15 pCt.

5. Arndt. Chlorose: Lymphocyten 12 pCt.

6. Stellmacher. Erysipelas. Starke Leukocytose: Lymphocyten 7 pCt.

7. Ernst. Pneumonie. Hochgradige Leukocytose: Lymphocyten 5 pCt.

8. Fall von Schwefelsäurevergiftung. Kolossale hochgradigste Leukocytose: Lymphocyten $1\frac{1}{2}$ pCt.

9. Berlin. Nephritis. Agonale Leukocytose: Lymphocyten: 5,6 pCt.

Ausgedehnte Ausschaltungen des Lymphdrüsenapparats, wie solche z. B. bei Carcinom stattfinden, sind dadurch erkenntlich, dass bei normaler oder unternormaler Leukocytenmenge der Procentgehalt der Lymphocyten in beträchtlicher Weise herabgesetzt wird. Umgekehrt zeigt sich bei Ausschaltung der Milz, insbesondere bei veralteten Milztumoren, häufig das entgegengesetzte Verhalten, indem bei normaler bezw. unternormaler Leuko-

cytenmenge der Procentgehalt der Lymphocyten bis auf das doppelte vermehrt erscheint.

Wenn auch aus den erwähnten Gründen mithin meine Bemühungen, myelogene oder lienale Leukocyten von einander zu trennen, im allgemeinen gescheitert sind, so gelangten sie doch wenigstens bei einer Krankheitsform, der myelogenen Leukämie, zu abschliessenden Resultaten, indem ich hierbei im Blute charakteristische Knochenmarkzellen nachweisen konnte. Untersucht man derartiges Blut mit Hülfe neutraler Farbstofflösungen, so findet man, dass die mononucleären Zellen, die gewöhnlich in grosser Menge vorhanden zu sein pflegen, ein von der Norm durchaus abweichendes Verhalten zeigen, indem sie insgesammt aufs dichteste von neutrophiler Körnung durchsetzt sind. Die Bedeutung dieses Befundes ergab sich ohne weiteres aus der Thatsache, dass diese Gebilde weder in der Lymphdrüse noch in der Milz vorhanden waren, dagegen im Knochenmark in überraschender Menge nachweisbar sind. Da nach meinen Erfahrungen die geschilderten mononucleären neutrophilen Zellen beim Erwachsenen unter keinen Umständen im Blut erscheinen, stellen sie das feinste und sicherste Reagens einer auf leukämischer Basis beruhenden Myelämie dar, die auf diesem Wege schon in den ersten Anfängen mit Sicherheit erkannt und von jeder andersartigen Vermehrung der weissen Blutkörperchen unterschieden werden kann. Als zweiter Indikator der gleichen Erkrankungsform ist das vermerthe Auftreten der eosinophilen Zellen zu betrachten, deren alleinige Bildungsstätte ebenfalls, wie ich nachgewiesen habe, das Knochenmark darstellt. Jedoch ist die Beweiskraft dieser Elemente keine absolute, da solche schon im normalen Blut, wenn auch in geringer Menge, vorhanden zu sein pflegen. Als drittes Element, welches für die Diagnostik der myelogenen Leukämie in Betracht kommt, sind kernhaltige rothe Blutkörperchen anzusehen, die bald in der Form von Normoblasten, bald in der von Megaloblasten im Blute auftreten. Auch die Beweiskraft dieser Gebilde ist gleich der der eosinophilen keine absolute, da, wie ich gezeigt, kernhaltige rothe Blutkörperchen bei allen Formen schwerer Anämie im Blute nachweisbar sind.

Nachdem ich mich bemüht habe, auf die diagnostische Verwerthbarkeit der neutrophilen und eosinophilen Körnung einzugehen, ist es vielleicht gestattet, die Anschauungen, die ich über die Bedeutung dieser Zelleinschlüsse im Laufe der Jahre ge-

wonnen habe, hier in kurzen Zügen auseinanderzusetzen. Ich glaube der erste gewesen zu sein, der sich bemüht hat, die trübe, opake Beschaffenheit des Protoplasma darauf zurückzuführen, dass in den verschiedenartigen Zellen Körner enthalten sind, die sich durch Farbenreaktion nachweisen und von einander scheiden lassen. Bis jetzt wurden bei der Untersuchung des Blutes und der blutbereitenden Organe 7 derartige Körnungen aufgefunden, von denen zwei, nämlich die eosinophile und die Mastzellen-Körnung, bei allen untersuchten Thieren vorhanden waren, während die anderen eine eng begrenzte Verbreitung besitzen, indem die neutrophile Körnung nur beim Menschen, zwei andere nur beim Kaninchen und Meerschweinchen und die letzten beiden nur bei Vögeln nachweisbar waren. Die Granula sind in den Zellen in ausserordentlich grossen Mengen enthalten und erfüllen, indem sie den Kern frei lassen, den Leib der Zelle auf's dichteste. Ausser durch ihre Farbenreaction unterscheiden sich die Granula von einander durch Grösse, Form und Löslichkeitsverhältnisse. Während die meisten Granula entsprechend ihrem Namen mehr weniger rundliche Gebilde darstellen, findet man, wenn auch selten, z. B. bei Vögeln, ausgeprägte Krystallformen, Oktaeder, quadratische Tafeln u. s. w. Die Grösse des Kornes ist bei jeder Gattung eine ziemlich constante. Desto beträchtlicher sind die Verschiedenheiten zwischen differenten Arten, indem hier alle Uebergänge von dem feinsten, gerade erkennbaren Korn der neutrophilen bis zu der groben, leicht wahrnehmbaren Kugelform der eosinophilen vorhanden sind. Was die Entstehung der Körnchen anbrtrifft, so ergab sich die eigenthümliche Thatsache, dass bei allen Thieren das Knochenmark, bei manchen, Vögeln, auch die Milz derartige Zellen producirten, während das Lymphdrüsensystem hieran stets unbetheiligt ist. Alle diese Beobachtungen, insbesondere die Thatsache, dass bestimmte Körnungen nur auf wenige Thierspecies beschränkt sind, drängen zu der Annahme, dass Granula und chemische Funktion der Zellen im engsten Konnex stünden, und dass jede Körnung ein eigenartiges Protoplasma voraussetze und ein solches definire. In Uebereinstimmung mit dieser Theorie steht die von mir vielfach constatirte Thatsache, dass eine Zelle nie Träger zweier verschiedenartiger Körnungen ist, sondern immer nur Elemente derselben Gattung birgt.

Ich glaube also in der geschilderten Körnung den sichtbaren Ausdruck einer eigenartigen Aktion der Zelle sehen zu müssen,

indem diese in Form festerer Theile Producte der Zellthätigkeit abscheidet, die bald die Funktion von Reservematerial erfüllen, bald der Elimination gewidmet sein können. Unter diesen Umständen kann das entfallende Produkt vom chemischen Standpunkt einen einheitlichen Körper darstellen, und solches wird insbesondere da angenommen werden müssen, wo es sich um Ausscheidungen, die in Form von Krystallen erfolgen, handelt. In der Mehrzahl der Fälle wird dagegen die Körnung eine complexere Zusammensetzung haben und ein Gemenge verschiedener Stoffe darstellen. So scheinen z. B. in die Zusammensetzung der eosinophilen Körnung mindestens 3 Substanzen einzutreten.

Die entwickelten Anschauungen stehen in einem gewissen Gegensatz zu den Ideen, welche jüngst Herr Dr. Altmann in dem ersten Heft seiner Studien über die Zelle entwickelt hat. Mit Hilfe eines bestimmten, nicht näher präcisirten Härtungsverfahrens und einer eigenartigen Färbungsmethode gelang es ihm, in allen Zellgattungen echte Granula innerhalb der Zellleiber nachzuweisen und sie durch eine charakteristische Farbenreaktion von allen sonstigen Bestandtheilen der Zelle zu scheiden. Welche Bedeutung Altmann diesen Gebilden, die er als Ozonophoren bezeichnet, beilegt, ergiebt sich am schlagendsten aus folgender, S. 39 seiner Abhandlung niedergelegten Aeusserung:

„So haben wir in den Ozonophoren einen eigenthümlichen Begriff, welcher geeignet ist, den des lebenden Protoplasmas, wenigstens in Bezug auf seine vegetative Function in sachlicher Weise zu ersetzen, und welcher im Stande ist, uns gegenüber den vielgestaltigen Vorgängen des organischen Stoffwechsels als Unterlage zu dienen. Fassen wir die Fähigkeiten der Ozonophoren noch einmal kurz zusammen, so vermögen sie durch Sauerstoffübertragung sowohl Reduktionen wie Oxydation auszuführen und auf diese Weise die Spaltungen und Synthesen des Körpers zu erwirken, ohne dass sie selbst ihre Individualität einbüssen."

Wenn auch die Annahmen Altmann's, für die er übrigens bis jetzt keinerlei Beweise erbracht hat, offenbar viel zu weitgehende sind, so muss ich doch sagen, dass die thatsächlichen Befunde in vielen Punkten mit dem übereinstimmen, was ich früher selbst constatirt und zum Theil auch publicirt hatte, und muss auch gestehen, dass ich schon seit langen Jahren die Vermuthung hegte, dass in die Zusammensetzung der Körnung so zu sagen ein Stück lebendes Protoplasma eingetreten sei. Eine

klinische Beobachtung, die ich im Laufe der letzten Monate erheben konnte, hat diese meine Zweifel gelöst und mich die Alternative, ob die Granula lebende Functionscentren, ob unbelebte Secretionsprodukte seien, im Sinne der letzteren Annahme entscheiden lassen.

Krankengeschichte: Anna S., recipirt am 5. Oktober 1886, 35jährige Patientin, seit 1875 verheirathet, 3 normale Entbindungen, 1883 Abort im dritten Monat ohne bestimmte Ursache. Seit August d. J. angeblich in Folge einer Erkältung krank. Hauptklagen: Kopfschmerzen, insbesondere beim Bücken, Ohrensausen, Frostgefühl, Mattigkeit und Schwäche.

Status präsens vom 5. October: Statur gross, Muskulatur schwach, Panniculus adiposus gering, Farbe der sichtbaren Schleimhäute und der Conjunctiva äusserst blass, desgleichen die Lippen. Am Zahnfleisch der unteren Schneidezähne ein markstückgrosses, übel aussehendes Ulcus, welches die Zahnwurzeln scheinbar blossgelegt hat und mit dickem Eiter belegt ist. Das Zahnfleisch der oberen Zähne ist stellenweise erodirt, und blutet bei Berührung leicht. In der Mitte des vorderen oberen Zahnfleisches ein stecknadelkopfgrosses Ulcus.

Am Halse starke rückläufige Venenpulsationen. Percussion der Brustorgane ergiebt normale Verhältnisse; systolische Geräusche über sämmtlichen Ostien, am stärksten an der Herzspitze. Milz deutlich vergrössert. Lymphdrüsen, submaxillare, supraclaviculare, cubitale, inguinale, mässig vergrössert.

Auf beiden Augen sehr zahlreiche Blutungen, die zum Theil gross, etwa im Umfang der halben Papille, zum Theil klein und strichförmig und dann dem Verlaufe des Gefässes folgend, radiär angeordnet sind. Die Venen sind ziemlich breit, die Arterien eng mit breitem Lichtreflex. Dabei scheint es, als ob an manchen Stellen die Retina getrübt wäre, so dass man die Gefässcontouren nicht mit Sicherheit sieht.

Die gynäkologische Untersuchung ergiebt, dass der Muttermund quer gespalten ist, ziemlich weite, spitzwinkle Anteflexio, Uterus dabei vollkommen unbeweglich, nach hinten und links fixirt.

Urinmenge 1400, enthält geringe Mengen des durch Essigsäure fällbaren Eiweisskörpers, dabei Cylinder. Respiration 32. Pulsus frequens und celer, 130 Schläge in der Minute. Körpertemperatur erhöht. Körpergewicht 50,5 kg.

Das Blut war von heller Farbe, die rothen Blutkörperchen um die Hälfte vermindert, die weissen nicht nennenswerth vermehrt. Bei der genaueren mikroskopischen Analyse fiel es auf, dass nach Anwendung neutraler Farbstofflösungen nur ein kleiner Bruchtheil der polynucleären Zellen die charakteristische Körnung enthielt. Ich untersuchte daher, als Pat. nach kurzer Behandlungsdauer starb, das rothe Knochenmark mit der gleichen Methode und erhielt hier noch einen weit prägnanteren Befund. — Während nämlich sonst im normalen Knochenmarkpräparat jedes Gesichtsfeld viele Hunderte neutrophiler Zellen aufwies, bedurfte es hier langen Suchens, überhaupt ein derartiges Element aufzufinden. Dabei zeigten die körnchenfreien Myelocyten sonst keine abnormen Erscheinungen, indem das Protoplasma gut entwickelt war und der Kern sich in gewöhnlicher Weise färbte.

Würden die neutrophilen Körnchen, wie dies Altmann will, wirklich Gebilde darstellen, die die Zelle mit Sauerstoff versorgen, so wäre ein Befund, wie wir ihn hier erhoben haben, ausgeschlossen, indem dann mit dem Verschwinden der Körnchen Tod der Zelle eintreten müsste. Vom Standpunkt der Secretionstheorie lässt sich dagegen der geschilderte Befund leicht erklären: ebenso wie unter bestimmten Bedingungen die Fettzelle ihren Inhalt vollständig einbüssen kann, ohne abzusterben, ebenso wird die Knochenmarkszelle gelegentlich, wenn etwa das Blut ihr die nothwendigen Vorstufen nicht liefert, neutrophile Granula nicht mehr bilden können und so sich in eine körnchenfreie Zelle umwandeln müssen.

Wenn auch diese Beobachtung eine ganz ausnahmsweise ist, so ist, wie ich meine, die Seltenheit nicht im Stande, die principielle Bedeutung zu beeinträchtigen, und wird es mein Bestreben sein, experimentell und klinisch die Bedingungen zu erforschen, durch die die Bildung specifischer Granula aufgehoben wird. —

XII.
Zur Geschichte der Granula.

Von

Prof. Dr. Ehrlich.

Altmann hat in seinem Werke „über die Elementarorganismen und ihre Beziehungen zu den Zellen“ eine Geschichte der Zellgranula gegeben, die eine offenbare Verdunkelung des Thatbestandes darstellt. Altmann äussert auf S. 13 des Werkes: „An der thierischen Zelle sind auch früher schon an vereinzelten Objecten mit künstlichen Methoden günstige Resultate erzielt worden. So hat Ehrlich die gröberen Granulationen verschiedener Leukocyten gefärbt, van Beneden spricht von Corps bacilliformes, welche er gelegentlich in Zellen gesehen hat, Kupffer hat im Axencylinder fibrillär angeordnete Granula nach Färbung demonstrirt; dennoch sind diese Beobachtung sowohl von den Autoren selbst, als auch von Anderen nur als Specialitäten und vereinzelte Erscheinungen aufgefasst worden“. Gegen diesen Versuch meine Betheiligung an diesen Fragen so gut wie auf Null zu reduciren und sich fremde Verdienste zuzusprechen, muss ich entschieden Verwahrung einlegen. Ich nehme für mich das Verdienst in Anspruch, zuerst dieses bedeutsame Arbeitsgebiet in zielbewusster Weise gepflegt zu haben.

Seitdem ich im Jahre 1876 in den Mastzellen das erste Mal färbbaren Granulis begegnet war, habe ich fortab diesen Dingen meine Aufmerksamkeit zugewandt. Erst durch ein genaues Studium des Färbevorgangs und der Beziehungen, die zwischen chemischer Constitution und Tinctionsvermögen bestehen, wurde mir ein weiteres Eindringen in diesen so difficilen Theil der Histologie möglich. Auch heute noch dürfte die Eintheilung der Granula in oxy-, baso- und neutrophile, die ich vorgeschlagen habe, als bestes Gruppirungsmittel der einzelnen Körnungen angesehen werden.

Dass ich die biologische Bedeutung der Granula schon von Beginn an voll erkannt habe, können die beiden ersten Arbeiten erweisen, die in diesem Bändchen abgedruckt sind. Schon im Jahre 1878, also etwa 8 Jahre vor Altmann's erster Publication habe ich hervorgehoben, dass man den Namen der granulirten

Zellen nur denjenigen Elementen zutheilen dürfe, die schon im lebenden Zustande in körniger Form Substanzen enthalten, die sich chemisch von den normalen Eiweissstoffen der Zelle unterscheiden. „Nur wenige dieser Körnungen", äusserte ich (vergl. S. 5 und 6 dieses Bändchens), „sind wie Fett und Pigment leicht erkennbar. Die bei weiten grösste Anzahl liess sich durch die jetzt üblichen Mittel nur ungenau oder gar nicht charakterisiren. Frühere Erfahrungen, insbesondere die über Mastzellen, liessen mich erwarten, dass diese dor chemischen Untersuchung noch lange unzugänglichen Körnungen sich durch die Farbenanalyse charakterisiren lassen würden". Schon diese wenigen Sätze dürften genügend beweisen, dass die Behauptung Altmann's, dass ich diese Befunde „nur als Specialitäten und vereinzelte Erscheinungen aufgefässt hätte", der Wahrheit direct zuwiderläuft. Wäre ich von der principiellen Seite dieser Dinge nicht so überzeugt gewesen, so hätte ich mich kaum bemüssigt gefühlt, diese Untersuchungen mehr als zehn Jahre fortzusetzen. Dass ich mich hierbei auf das Gebiet beschränkte, das mir als Kliniker am nächsten lag, dürfte an und für sich kaum verwunderlich sein.

Meine hier vorliegenden Mittheilungen beweisen, dass von Anfang an mein intensivstes Bestreben dahin ging, die biologische Bedeutung der Körnung klarzulegen. An erster Stelle kam es mir darauf an, zu zeigen, dass den verschiedenen Zellen auch verschiedenartige Granula zukämen, die nicht nur durch ihr färberisches Verhalten, sondern auch durch eine verschiedenartige Reaction gegenüber Lösungsmitteln auseinander gehalten werden können. Dagegen bedeutet Altmann's Methode, so vortheilhaft sie auch für die rein morphologische Betrachtung sein mag, einen entschiedenen Rückschritt in biologischer Beziehung, indem sie geeignet ist, das von mir gefundenene Princip der specifischen Eigenart jeder Körnung zu verdecken.

Ueber die Bedeutung dieser Zelleinschlüsse habe ich von Anfang an den Standpunkt vertreten, dass es sich hier um Secrete eines specifischen Stoffwechsels der Zelle handele. Ich habe die Freude gehabt, dass diese Anschauung von der Mehrzahl der neueren Untersucher, insbesondere von Rudolph Heidenhain und jüngst erst noch von Löwit*) voll acceptirt wurde. Die weit-

*) Ueber Neubildung und Beschaffenheit der weissen Blutkörperchen. Beitr. z. path. Anat. Herausgeg. v. Prof. Ziegler. Bd. X. S. 288.

gehenden Hypothesen Altmann's dagegen haben ausser von seinen Schülern meines Wissens von keiner Seite Zustimmung gefunden. Es muss überhaupt Wunder nehmen, wie ein Autor, nur gestützt auf die Färbung der todten Granula, mit apodictischer Gewissheit denselben die functionell wichtigste Rolle des ganzen Organismus zuspricht. Die Bezeichnung „Ozonophoren“, die die hypothetische Hauptfunction der Granula in's rechte Licht setzen sollten, hat Altmann, nachdem durch die Befunde Schultze's der Irrthum erwiesen, nunmehr zurückgezogen und durch den klangvollen Namen „Bioblasten“ ersetzt.

Wenn Altmann äussert (S. 127): „Danach können wir also das Protoplasma als eine Colonie von Bioblasten definiren, deren einzelne Elemente, sei es nach Art der Zoogloea, sei es nach Art der Gliederfäden, gruppirt und durch eine indifferente Substanz verbunden sind“, so würde daraus folgen, dass in jeder Zelle ohne Ausnahme Granula vorhanden seien. Der Beweis hierfür ist von A. nicht erbracht worden und dürfte auch kaum erbracht werden können; indem wenigstens nach dem, was ich gesehen habe, im Blute sicher körnchenfreie Zellen vorkommen.

Mit dem weiteren Ausspruch Altmann's, dass die erhöhte Aufmerksamkeit auf die Granula erst durch seine Arbeiten erweckt worden sei, contrastirt eigenthümlich die Thatsache, dass die diesbezüglichen Untersuchungen von Rudolph und Martin Heidenhain, Tornier, Hoyer, Oppel, Nikiforoff, Löwit u. A. vorwiegend mit dem von mir angegebenen und von Biondi modificirten Gemisch ausgeführt worden sind.

Dass Altmann auf meinen Arbeiten fusst, erhellt ohne weiteres aus dem näheren Studium seiner Methodik. Ich hatte ausdrücklich (cfr. S. 6) ausgesprochen, dass zum Nachweis neuer, möglicherweise bestimmten chemischen Verbindungen entsprechender Körnungen alle Stoffe, die wie Wasser oder Alkohol als Lösungsmittel oder wie die Osmiumsäure als Oxydationsmittel wirken könnten, vermieden werden müssten, und dass hier nur solche Verfahrungsweisen gestattet seien, die wie die von mir empfohlene Austrocknung die chemische Individualität möglichst ungehindert liessen. Die Altmann'sche Ausfrierungsmethode, die von ihm selbst für die beste erklärt wird, ist eine, wie ich gern zugestehe, höchst geniale Durchführung dieses von mir skizzirten Programms. Das zweite Princip meiner Darstellungsmethode beruht darauf, durch zweckmässige Erhitzung des

Trockenpräparat in geeigneter Weise zu modificiren. Auch dieses in hunderten von Laboratorien durchgeführte Verfahren hat Altmann, wiederum ohne mich zu nennen, acceptirt. Der Beweis, dass im Princip beide Methoden identisch sind, wird sich, ich möchte sagen, von selbst ergeben, wenn man die von mir für erhitzte Trockenpräparate erfundenen Combinationsfärbungen insbesondere das Eosin-Aurantia-Nigrosin-Glycerin und meine neutralen Farbgemenge an Präparaten verwenden wird, die nach Altmann durch Ausfrieren und nachträgliche trockene Erhitzung fixirt worden sind. Ich zweifle nicht, dass diese Färbungen an beiden Objecten die weitgehendste Uebereinstimmung in den Resultaten ergeben werden.

Aus dieser sachgemässen Darstellung wird sich jeder ein Urtheil bilden, wer von uns beiden, Herr Altmann oder ich, dieses Forschungsgebiet der Wissenschaft eröffnet hat. Altmann's Untersuchungen basiren auf meinen Befunden, meinen Anschauungen und zum Theil auch auf meinen Methoden.

Gedruckt bei L. Schumacher in Berlin.

